

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. J. Deckert

**BDNF Plasma Level als Marker für Alzheimer
in der VITA Studie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anastasia Elisabeth Altides

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2011

Referentin: Priv.-Doz. Dr. Edna Grünblatt

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Reif

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Demenz vom Alzheimer Typ (AD)	1
1.1.1	Klinik der AD	1
1.1.2	Neurobiologie der AD	5
1.1.3	Therapieansätze	11
1.2	Neurotrophine: BDNF und Neurotrophin 3	13
1.2.1	Übersicht über die Neurotrophine	13
1.2.2	Struktur der Neurotrophine	15
1.2.3	Neurotrophinrezeptoren	16
1.2.4	BDNF und das Zentrale Nervensystem	18
1.2.5	Neurotrophinhypothese der AD	20
1.2.6	BDNF und Depression	23
1.3	Die VITA-Studie	23
1.4	Fragestellung	24
2	MATERIAL UND METHODEN	25
2.1	Demographische Daten der VITA-Studie	25
2.2	Material	26
2.2.1	Antikörper	26
2.2.2	Chemikalien	26
2.2.3	Puffer	26
2.2.4	Sonstiges	27
2.3	Methoden	27
2.3.1	BDNF-ELISA	27
2.3.2	Proteinbestimmung	29
2.3.3	Testmethoden zur Demenz- und Depressionsdiagnostik	31
2.3.4	Statistik und Darstellung der Ergebnisse	33

3	ERGEBNISSE	34
3.1	BDNF in Zusammenhang mit AD und anderen Demenzformen	34
3.2	BDNF in Zusammenhang mit MMSE-Ergebnissen	38
3.2.1	BDNF im direkten Vergleich zur MMSE-Punktezahl	38
3.2.2	BDNF und MMSE im Verlauf	39
3.3	BDNF in Zusammenhang mit anderen Faktoren	40
3.3.1	Geschlecht	42
3.3.2	Body-Mass-Index	43
3.3.3	Nikotinkonsum	44
3.3.4	Depression	45
4	DISKUSSION	46
4.1	BDNF von gesunden und an Demenz erkrankten Probanden	46
4.2	BDNF und andere Faktoren	48
4.3	BDNF als prädiktiver Faktor	52
4.4	Folgerungen und Ausblick	53
5	ABSTRACT	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	56
7	ANHANG	79
7.1	Abkürzungsverzeichnis	79
7.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	83

Danksagung

Curriculum Vitae

1 EINLEITUNG

1.1 Demenz vom Alzheimer Typ (AD)

1.1.1 Klinik der AD

1.1.1.1 Definition und klinischer Verlauf

Demenz ist der Oberbegriff für Erkrankungsbilder, die mit einem Verlust der geistigen Funktionen wie Denken, Erinnern, Orientierung und Verknüpfen von Denkinhalten einhergehen, und die dazu führen, dass alltägliche Aktivitäten nicht mehr eigenständig durchgeführt werden können (www.alzheimerinfo.de). Dazu zählen die Alzheimer-Demenz, die Vaskuläre Demenz und weitere Demenzformen (Tab. 1.1.1a, aus D.-C. Hock, R. M. Nitsch, 2000). Der Begriff Demenz ist international im ICD 10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision) einheitlich definiert.

Zerebrale neuro-degenerative Erkrankungen	Erworbene zerebrale Störungen	Systemisch-metabolische Störungen	Psychiatrische Störungen
Alzheimer Demenz (AD)	Vaskuläre Demenzen (VD)	Mangelernährung	Depression
Spektrum der frontotemp. Demenzen	Multiple Sklerose	Vit. B12-Mangel	Delir
Dementia with Lewy Bodies	Intrakranielle Neoplasmen (z.B. Meningeome)	Infektionen (z.B. HIV)	Alkohol- und Drogenmissbrauch
Andere (komplexe) Systemdegenerationen	Schädel-Hirn-Trauma (inkl. Subdurales Hämatom)	Neurosyphilis	
	Normaldruckhydrozephalus	Virale Enzephalitiden	
	Übertragbare spongioforme Enzephalopathien (z.B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung)		

Tab. 1.1.1a: Differentialdiagnose kognitiver Störungen

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist nach dem deutschen Neurologen Alois Alzheimer (1864 – 1915) benannt, der die Krankheit erstmals im Jahre 1906 wissenschaftlich beschrieben hat. Sie ist eine hirnorganische Krankheit, die gekennzeichnet ist durch den langsam fortschreitenden Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten (Hirnatrophie). Sie kann schon vor dem 50. Lebensjahr auftreten, ihre Häufigkeit steigt aber mit dem Lebensalter steil an. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sowie Störungen des Denk- und Urteilsvermögens. Diese Störungen machen die Bewältigung des normalen Alltagslebens immer schwieriger, die Patienten sind zunehmend auf Hilfe und Unterstützung angewiesen. Dabei sind Alzheimer-Kranke keine einheitliche Gruppe, sondern Individuen mit ganz unterschiedlichen Lebensläufen, Kompetenzen und Defiziten, die in unterschiedlichen sozialen und ökonomischen Situationen leben (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.).

1.1.1.2 Epidemiologie

Ca. 60-75% der dementiellen Erkrankungen der über 65-jährigen werden klinisch und neuropathologisch der AD zugeordnet. Die Prävalenzraten steigen mit dem Alter in der Periode zwischen 60 und 90 Jahren exponentiell an, bis auf über 30% der über 90-jährigen (Jorm et al., 1987). Die derzeitige demographische Entwicklung der Verschiebung der Alterspyramide zugunsten der Älteren wird in den kommenden Jahrzehnten zu einer dramatischen Zunahme der Häufigkeit dieser Erkrankung führen (reviewed by C. Hock, R. M. Nitsch, 2000).

1.1.1.3 Vererbung und Risikofaktoren

Bei einer familiären Form der Alzheimer Krankheit findet sich eine Punktmutation auf Chromosom 21q, dem Ort des APP-Gens (Amyloid Precursor Protein). Erwachsene mit Trisomie 21 zeigen entsprechend nach dem 40. Lebensjahr histologische Veränderungen wie bei einer AD. Insgesamt sind 25 Mutationen des APP-Gens bekannt. Für Apo E (Cholesterintransport) ist das Gen auf Chromosom 19q lokalisiert; vor allem das dazugehörige Allel $\epsilon 4$ scheint eine Rolle bei der sporadischen oder familiären Manifestation der AD zu spielen. Bei weiteren familiären Formen der AD wurden bis zu 155

Mutationen des Presenilin-1-Gens (PS1) und 10 Mutationen des Presenilin-2-Gens (PS2) gefunden (Forero et al., 2006). Über 99% der Fälle der AD sind nicht mit irgendwelchen bekannten Mutationen assoziiert und ihre Ätiologie bleibt weiterhin unbekannt (Iqbal and Grundke-Iqbal, 2007).

Risikofaktoren sind neben dem Lebensalter (s.o.) familiäres Auftreten neurologischer Erkrankungen, z.B. eine signifikante Komorbidität mit Depressionen (Grünblatt et al., 2008), weibliches Geschlecht (Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männern 3:2), frühere Schädel-Hirn-Traumen, niedrige Schulbildung und eine geringe psychosoziale Betätigung, ein erhöhter Plasma-Homozystein-Spiegel, niedriger Folsäure-Spiegel und der Nachweis von ApoEε4. Protektiv sollen das Bestehen einer rheumatoiden Arthritis und eine langjährige Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten wie NSAR und Östrogenen sein (Grünblatt et al., 2008; Fischer et al., 2008; Sohrabji & Lewis, 2006).

1.1.1.4 Diagnose

Die Diagnose einer definitiven AD kann nur nach neuropathologischer Untersuchung von Hirngewebe gestellt werden. Es gibt allerdings eine Reihe von international erarbeiteten und standardisierten Kriterien und Untersuchungen, die zu der Diagnose einer *klinisch wahrscheinlichen AD* führen können.

Frühe metabolische Störungen in Form einer Minderutilisation von Glukose finden sich bei der Untersuchung mit PET oder SPECT bilateral im parietotemporalen Kortex; im MRT sind Positivkriterien für eine Alzheimer-Demenz eine Atrophie des Hippokampus, die Erweiterung der Liquorräume parietotemporal > frontal > okzipital, einer relativ ausgesparten Perizentralregion und keine konfluierende subkortikale Signalhyperintensitäten (Rohkamm, 2002; Brunnhuber, 2004).

Hauptsächlich aber haben sich die diagnostischen Leitlinien der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Weltgesundheitsorganisation, 1991), die vierte Fassung des diagnostischen und statistischen Manuals mentaler Störungen (DSM IV, American Psychiatric Association, 1994) und der Kriterienkatalog der NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, McKhann et al., 1984) bewährt.

Die Kriterien eines dementiellen Syndroms sind demnach erfüllt, wenn deutliche Gedächtnisstörungen und intellektuelle Einbußen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der sozialen Kompetenz und der Alltagsfähigkeiten geführt haben, ein progredienter Verlauf beschrieben ist und Defizite in mindestens zwei verschiedenen Bereichen der Kognition, z.B. in Gedächtnis, Merkfähigkeit, Sprache, visuell-konstruktive Fähigkeiten, und exekutive Funktionen, festzustellen sind (*Tab. 1.1.1b*).

In ausgewiesenen Zentren und gut geschulten Gedächtnissprechstunden kann somit bei bis zu 95% der Fälle die klinische Diagnose neuropathologisch bestätigt werden (reviewed by C. Hock, R. M. Nitsch, 2000).

Wahrscheinliche AD	Unterstützende Befunde
Durch klinische Untersuchung festgestelltes dementielles Syndrom, dokumentiert mit Hilfe des MMS oder vergleichbarer Instrumente und bestätigt durch neuropsychologische Tests	Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie)
Defizite in zwei oder mehr Bereichen der Kognition	Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen
progrediente Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen	Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert)
keine Bewusstseinsstörung	Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> - Hinweise auf eine - in Verlaufskontrollen zunehmende - zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren - Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG - Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)
Beginn im Alter zwischen 40 und 90, meist nach dem 65. Lebensjahr	
Abwesenheit von systemischen oder anderen Hirn-Erkrankungen, die die progredienten kognitiven Störungen erklären könnten	

Tab. 1.1.1b: NINCDS-ADRDA-Kriterien der AD

1.1.2 Neurobiologie der AD

Bis zum heutigen Tage kann die endgültige Diagnose der AD nur histologisch gestellt werden. Dabei lässt sich eine Neurodegeneration feststellen, die durch neuropathologischen Veränderungen und der Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen charakterisiert ist. Diese bestehen hauptsächlich aus hyperphosphoriliertem Tau in neurofibrillären Bündeln und Amyloid-beta (A β) in Form von senilen Plaques und Ablagerungen in zerebralen Gefäßen (reviewed by Schindowski et al., 2008). Dabei sind insbesondere der Hippokampus, der Temporallappen und das basale Vorderhirn betroffen, was sich mit den klinischen Trias aus Gedächtnisstörung, visuell-räumlicher Störung und Benennstörung gut deckt.

Besonders frühzeitig zeigen sich diese pathologischen Veränderungen in den limbischen und paralimbischen Strukturen und den cholinergen Projektionskernen des basalen Vorderhirns, vor allem im Nucleus basalis Meynert, der dabei über die Hälfte seiner cholinergen Neuronen einbüßen kann (Giannakopoulos et al., 1995).

Als weitere Mechanismen der Pathologie der AD werden inflammatorische Prozesse in Form von Mikroglia-Aktivierung, vaskuläre Mechanismen über Amyloidablagerungen und eine pathologische Exzitotoxizität glutamatresponsiver Nervenzellen diskutiert (Brunnhuber et al., 2004).

Die beiden histologischen Hauptmerkmale der AD wurden bereits 1907 von Alois Alzheimer in mit Silber gefärbten Schnitten des Gehirns der ersten Patientin mit Morbus Alzheimer beschrieben, doch erst viele Jahrzehnte später wurde die molekulare Beschaffenheit dieser Auffälligkeiten entschlüsselt. Es wurde mittels Aminosäuresequenzierung herausgefunden, dass die Hauptkomponente des Amyloids das A β Peptid war (Glenner and Wong, 1984; Miller et al., 1993). Der Hauptbestandteil der neurofibrillären Bündel stellte sich als das mit den Mikrotubuli assoziierte Protein Tau (τ) heraus (Grundke-Iqbal et al., 1986, reviewed by Iqbal and Grundke-Iqbal, 2007).

1.1.2.1 Neurofibrilläre Bündel

Neurofibrilläre Bündel bestehen aus hyperphosphoriliertem Tau-Protein, welches in den Neuronen und entlang der Neuriten (darzustellen als Neuropilfäden) aggregiert und

letztendlich auch im Soma landet. Tau Proteine gehören zu der Familie der Mikrotubuli-assoziierten Proteine und fördern die Polymerisation von Tubulinen; sie sind somit beim neuronalen axonalen Transport involviert. Sie sind hauptsächlich in Neuronen nachweisbar, nicht neuronale Zellen können Spuren von Tau Proteinen aufweisen. Allerdings gibt es auch Krankheiten, die eine Akkumulation von Tau vor allem in Gliazellen charakterisiert (Bergeron et al., 1997).

Das menschliche Tau-Protein-Gen ist auf Chromosom 17 lokalisiert und besitzt 16 Exons, welche durch alternatives Spleißen zu sechs Isoformen unterschiedlicher Größe des Tau Proteins führen können und welche zudem unterschiedlich stark in Neuronen vertreten sind (Sergeant et al., 2005).

In einem gering phosphoryliertem Zustand bindet Tau an Mikrotubuli an entsprechenden Domänen und stabilisiert dadurch deren Polymerisation und Einheitsbildung (Weingarten et al., 1975). Die Phosphorylierung innerhalb und außerhalb der Mikrotubuli-bindenden Domänen kann die Bildung von funktionstüchtigen Mikrotubuli, welche für den Prozess des axonalen Transports unentbehrlich sind, stark beeinflussen, da sie die Affinität zwischen Tau Proteinen und Mikrotubuli verändert (Schindowski et al., 2007; Alonso et al., 1994; Lindwall et al., 1984).

Abnorm hyperphosphoryliertes Tau Protein wie bei der AD polymerisiert zu gepaarten helikalen Filamenten (paired helical filaments, PHF) bzw. zu neurofibrillären Bündeln und ist nicht mehr in der Lage, die Bildung und Stabilisierung von Mikrotubuli zu fördern (Iqbal and Gundke-Iqbal, 1986; Lee et al., 1991). Solche Tau-Protein-Aggregate, die sich als intraneuronale filamentäre Einschlüsse darstellen, findet man in zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen. 40% des abnorm phosphorylierten Tau-Proteins ist nicht aggregiert sondern befindet sich gelöst im Zytosol (Kopke et al., 1993). Dort ist es nicht nur unfähig, an Tubulin zu binden und die Bildung von Mikrotubuli zu fördern wie auch die aggregierte Form dazu unfähig ist, sondern verhindert sie zusätzlich und hat weitere neurotoxische Eigenschaften (Alonso et al., 1994; Li et al., 2007).

Es gibt eine direkte Relation zwischen Hyperphosphorylierung, abnormer Phosphorylierung und der Aggregation von Tau, doch noch ist nicht schlüssig, ob die Phosphorylierung Grund oder Ergebnis des Aggregationsprogresses ist (Schindowski et al., 2007).

Der Zustand der Phosphorylierung eines Phosphoproteins unterliegt der Balance zwischen der Aktivität der Proteinkinasen und der der Proteinphosphatasen, welche seine Phosphorylierung regulieren. Tau fungiert als Substrat mehrerer Proteinkinasen (Johnson and Hartigan, 1999). Zu den für die abnorme Phosphorylierung verantwortlichen Kinasen gehören unter anderem die mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK) ERK 1/2, die Cyclin-abhängige Proteinkinase 5 (cdk5), die GSK-3 und stressaktivierte Proteinkinasen (Iqbal et al., 2005).

Die abnorme Phosphorylierung von Tau unterliegt der Regulation der Phosphatase 2A (PP-2A) (Gong et al., 2000). Ihre Aktivität und die der Phosphatase 1 (PP-1) sind bei der AD herabgesetzt und unterstützen damit nicht nur direkt die Bildung von abnorm phosphoryliertem Tau durch eine Verminderung der Dephosphorylierung sondern auch indirekt durch Förderung der Aktivität der beteiligten Kinasen (reviewed by Iqbal and Grundke-Iqbal, 2007).

1.1.2.2 Senile Plaques

Das zweite Hauptmerkmal der sporadischen wie auch der familiären AD ist das extrazelluläre Vorhandensein von akkumuliertem A β -Protein im Gehirn der Erkrankten. Diese Akkumulation wird als Auslöser einer Kaskade von Ereignissen vermutet, die über oxidativen Stress, Inflamationsprozessen und Neurotoxizität schließlich zur Apoptose und zum Zerfall des Neurotransmittersystems und somit zum Verlust von Neuronen führt (Tapia-Arancibia et al., 2008).

Es wird vermutet, dass eine dysregulierte Proteolyse des Vorgängerproteins, des APPs (amyloid precursor protein) der abnormalen Akkumulation von A β im Hirngewebe zugrunde liegt (Selkoe, 2001). APP ist ein transmembranes Molekül, dessen Proteolyse über zwei konkurrierende Wege vonstatten gehen kann: eine nicht-amyloidogene und eine amyloidogene Proteolyse, welche zur Bildung von A β führt. Die Regulation dieser verschiedenen Wege ist noch unklar.

Die α -Sekretase spaltet APP so dass kein A β entsteht sondern nicht amyloidogene Fragmente und eine abgesonderte Form von APPs (α -APPs). Die zwei Hauptsekretasen des amyloidogenen Weges sind das β -APP spaltende Enzym BACE (β -site of APP cleaving

enzyme, früher bekannt als β -Sekretase) und die γ -Sekretase. BACE spaltet APP zu einer löslichen Form von APP, β -APP und ein intramembranöses C99-Fragment, welches schließlich von der γ -Sekretase weiter zu verschiedenen A β -Isoformen gespalten wird (Verdile et al., 2004).

Die häufigsten Isoformen von A β sind die Isoformen A β (40) und A β (42). Während A β (40) die häufigere der beiden ist, ist A β (42) die fibrillogenere, da sie hydrophobischer ist (Wolfe and Kopan, 2004).

Autosomal-dominante Mutationen in APP verursachen den frühen Beginn einer AD, vermutlich aufgrund von veränderten proteolytischen Prozessen in diesem Gebiet. Zunahme des gesamten A β -Spiegels genauso wie nur der Konzentration von A β (40) und Form von AD in Verbindung gebracht (Lue et al., 1999).

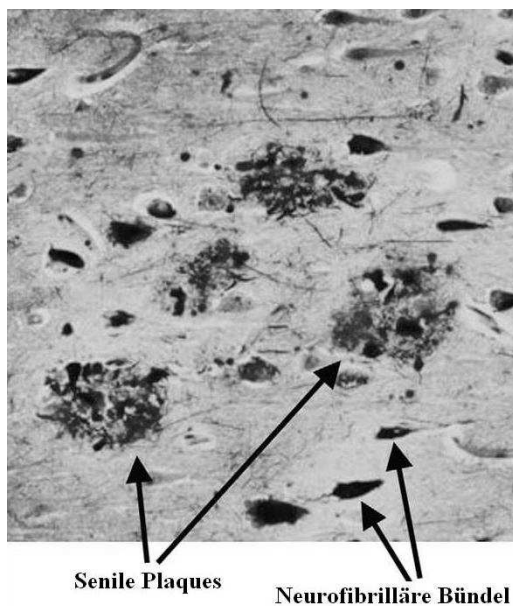


Abb. 1.1.2:

Histopathologisches Bild der Senilen Plaques und neurofibrillären Bündel im cerebralen Cortex eines an Alzheimer Demenz erkrankten Patienten. Silberfärbung. (aus www.psychiatrie.uk-erlangen.de)

1.1.2.3 Hypothesen der Pathologie der AD

Die grundlegenden molekularen Mechanismen der Pathologie der AD sind noch nicht bekannt, doch im Laufe der Jahre haben sich drei Haupthypothesen über die Ursächlichkeit der AD durchgesetzt.

Die erste und älteste Hypothese bezieht sich auf die Degeneration von cholinergen Neuronen, welche zu einem Mangel an Acetylcholin, ihrem Neurotransmitter, führt. Der

Verlust dieser cholinergen Neuronen, vor allem im Bereich des Kortex und des Hippokampus, scheint auch gut mit der Klinik der AD zu korrelieren, insbesondere die Gedächtnisdefizite, eingeschränkte Aufmerksamkeit, der kognitive Abbau und die verminderte Lernfähigkeit (Hasselmo and Stern, 2006; Kar et al., 2004). Auch serotoninerge und nordadrenerge Projektionen, die beispielsweise die Raphekerne und den Locus coeruleus betreffen, nehmen frühzeitig ab sowie auch die glutamaterge kortikale Aktivität bei relativem Übergewicht GABAerger Wirkungen (Rohkamm, 2002).

Alle primären therapeutischen Konzepte stützen sich auf die cholinerge Theorie und können somit auf eine Erhaltung des Neurotransmitters Acetylcholin zielen, indem sie sein Spaltenzym, die Acetylcholinesterase, inhibieren. Letztendlich können jedoch alle diese Medikamente die AD nicht heilen, sondern nur die klinische Symptomatik verbessern und den Verlauf um 1-2 Jahre hinauszögern, vor allem in der Anfangsphase der Erkrankung. Daraufhin gelangte man zu dem Schluss, dass der Mangel an Acetylcholin zwar typisch und mit ausschlaggebend für die Klinik der AD, letztendlich aber wahrscheinlich nicht ursächlich für das Entstehen der Krankheit ist (Übersicht bei Schindowski, 2007).

Die neueren Hypothesen konzentrieren sich vor allem auf die missgefalteten Proteinablagerungen Tau und A β . Diejenigen, die die neurofibrillären Bündel als Ursache der komplexen Symptomen- und Pathologien-Kaskade der AD sehen, argumentieren unter anderem damit, dass viele gesunde Individuen die gleiche Menge an A β -Plaques aufzeigen können wie in typischen AD-Fällen, ohne jedoch von dystrophischen Neuriten mit neurofibrillärer Pathologie begleitet zu sein (Arrigada et al., 1992; Dickson et al., 1992). Außerdem gibt es viele neurologische Erkrankungen, welche von Demenz charakterisiert sind aber histologisch nur aus einer neurofibrillären Degeneration aus abnorm hyperphosphoryliertem Tau bestehen ohne das Vorhandensein von A β -Plaques, sogenannte Tauopathien wie z.B. der Guam-Parkinson-Demenz-Komplex, die Dementia Pugilistica und Morbus Pick. Zusätzlich haben neuere Studien gezeigt, dass PS-1 (Presenilin 1) nicht nur die Aktivität der γ -Sekretase (welche APP zu A β spaltet) fördert oder als solche agiert, sondern ebenfalls über verschiedene Signalwege die GSK-3 (Glykogen-Synthase-Kinase 3), die wichtige Tau-Kinase, inhibiert. Somit können Mutationen des PS-1-Gens eine

Hyperaktivität der GSK-3 durch mangelnde Inhibition und damit eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins verursachen (Baki et al., 2004).

Die dritte Hypothese postuliert A β als Schlüssel zur Pathologie der AD. Eine vermehrte Produktion von A β verursache eine Neurodegeneration und schließlich eine Demenz (Verdile et al., 2004). In Mäusen führt eine Überproduktion von A β zu dystrophischen Axonen um die amyloiden Plaques herum (Brendza et al., 2003). Die Behandlung von Nervenzellkulturen mit fibrillärem A β resultiert in einer Zunahme der Tau-Phosphorylierung mit den entsprechenden Schäden an Mikrotubuli und Tau-Akkumulation im somatodendritischen Kompartiment (Busciglio et al., 1995).

Interessanterweise sind kognitive Einschränkungen bereits vor einer hohen Akkumulationsrate von β -Amyloid vorhanden, weshalb man von der A β -Kaskaden-Hypothese abgekommen und zu einer moderateren Form tendiert. Hierin spielt eine intermediäre fehlgefaltete Form von A β , nicht das lösliche Monomer und auch nicht das vollständig aggregierte Polymer die Hauptrolle (Barghorn et al., 2005; Kokubo et al., 2005).

Der Zusammenhang zwischen APP, abnormem A β und axonalem Transport ist kompliziert. Axonopathien und Transportdefizite lassen sich noch vor extrazellulärer A β -Plaqueablage nachweisen (Stokin et al., 2005). Überexpression von APP kann in Mäusen zur Degeneration von cholinergen Neuronen des Frontalhirns führen (Salehi et al., 2006). Hinweise bestehen auch dafür, dass A β selbst, vermutlich in oligomeren Formen den axonalen Transport behindern kann (Hiruma et al., 2003). Die Behinderung des axonalen Transports kann letztendlich sowohl Ursache als auch Folge der abnormen A β -Produktion sein. ApoE, einer der wichtigsten genetischen Risikofaktoren von sporadischer AD, führt zu einer Vermehrung der Amyloidplaques vor Beginn der klinischen Symptome (Polvikoski et al., 1995) und scheint auch direkte Schädigungen am Zytoskelett und somit dem axonalen Transport verursachen zu können (Mahley et al., 2006).

Diese verschiedenen ätiologischen Faktoren münden letztendlich in einer gemeinsamen Kaskade an pathologischen Ereignissen, welche zur typischen klinischen Symptomatik der AD führt.

1.1.3 Therapieansätze

Zum therapeutischen Vorgehen in der Behandlung der AD gehören die Therapie internistisch-neurologischer Begleiterkrankungen, die symptomatische Behandlung psychopathologischer Störungen (Verhaltensstörungen) sowie spezielle Konzepte zur Beeinflussung kognitiver Defizite.

Während bislang die symptomatische Verbesserung der im Rahmen der Demenz auftretenden progredienten kognitiven Einschränkungen im Vordergrund der Therapie stand, haben die Erkenntnisse der molekularen Neurobiologie der AD der letzten Jahre das therapeutische Spektrum bedeutend erweitern können. So könnte man die therapeutischen Ansätze dieser Krankheit heute in vier Kategorien einteilen:

- die *symptomatische Therapie* der AD
- die *protektive Therapie*, die die Progredienz der Erkrankung günstig beeinflussen soll
- die *restorative Therapie* mit dem Ziel, degenerierende Nervenzellen wiederherzustellen und
- die *präventive Therapie*, die das Auftreten der Erkrankung zu verhindern versucht (Growdon, 1992; reviewed by C. Hock, R. M. Nitsch, 2000).

Der *symptomatische* Therapieansatz beinhaltet die Substitution vorhandener Transmitter-Defizite, die zu den kognitiven Einbußen und damit zur Kernsymptomatik der AD führen. Da frühe Veränderungen insbesondere das cholinerge Transmittersystem betreffen, wurden zunächst Versuche der Substitution mit direkt (muskarinerge oder nikotinerge Agonisten) oder indirekt (cholinerge Präkursoren, Acetylcholin freisetzende Substanzen, Acetylcholinesterasehemmer) cholinerg wirksamen Substanzen durchgeführt. Für die symptomatische Behandlung der AD gibt es zurzeit verschiedene Acetylcholinesterasehemmer, darunter die Substanzen Tacrin (Cognex), Donepezil (Aricept), Rivastigmin (Exelon) und Galantamin (Reminyl), wobei Tacrin aufgrund der cholinergen Nebenwirkungen und der Leberschädigung nicht mehr regelmäßig im klinischen Alltag eingesetzt wird (Grossberg et al., 2006). Sie bewirken eine Stabilisierung der kognitiven Leistung und zum Teil leichte, im Gruppenvergleich statistisch signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger AD

über einen Zeitraum von Monaten bis 1-2 Jahren (Wilkinson et al., 2004; Giacobini, 1998). Auch die Alltagskompetenz, Verhalten (Aggressivität, Wahn-vorstellungen) und Stimmung können positiv beeinflusst werden.

Zur symptomatischen Therapie gehört auch die Therapie psychischer Begleitsymptome. Bei bis zu 70% der Patienten mit AD treten depressive Verstimmungen und Verhaltensauffälligkeiten wie Wahn, Angst und Agitiertheit auf und sollten entsprechend mit Antidepressiva und Neuroleptika mitbehandelt werden (S. Brunnhuber, 2004).

Die *protektive* Therapie zielt auf die Verzögerung der neuronalen Degeneration, welche den Verlauf der kognitiven Defizite beeinflusst. Pathogenetisch bedeutsam scheinen dabei besonders der Einfluss exzitatorischer Aminosäuren, oxidativer Stress sowie hohe intrazelluläre Kalzium-Konzentrationen zu sein (Selkoe et al., 1994; Forero et al., 2006).

Memantin ist ein NMDA-Rezeptorkanal-Antagonist und verhindert die schädlichen Auswirkungen von Glutamat-induziertem Calziumeinstrom in die Zelle. Ihm wird in experimentellen Studien auch ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben.

Die Gabe antioxidativ wirksamer Substanzen (z.B. Vit.E) wird von einigen Autoren empfohlen; nichtsteroidale Antiphlogistika, Antioxidantien (z.B. Selegilin und Vit.E) sind noch in klinischer Prüfung.

Sogenannte Nootropika, Substanzen, welche die Gehirnnutrition verbessern, sind noch immer sehr umstritten und sollten nicht unkritisch verwendet werden (Kurz and Van Baelen, 2004; www.alzheimerinfo.de; S. Brunnhuber, 2004).

Die Idee der *restorativen* Therapie beinhaltet die Unterstützung der Überlebensfähigkeit der bereits degenerierten oder anfälligen Neuronenverbände. Die Basis dieser Forschungen basiert auf der Aufklärung der Wirkmechanismen natürlich vorkommender Proteine, die das Überleben und die Funktion von Nervenzellen in der Embryonalentwicklung und im ausgereiften adulten ZNS steuern. Ziel ist es, mit Hilfe dieser Neurotrophine Möglichkeiten der supportiven Beeinflussung zu finden.

Die intrathekale Gabe von humanem rekombinanten Nervenwachstumsfaktor wird in Einzelfallbehandlungen in Schweden und den USA bereits durchgeführt, wobei derzeit noch keine Aussage über die Wirksamkeit möglich ist. Die nicht-invasive pharmakologische Stimulation neurotropher Signalübertragung ist Gegenstand intensiver Forschung.

Die *präventive* Therapie ist noch Gegenstand intensiver präklinischer Forschung. Die Ansätze der Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig:

- die pharmakologische Stimulation der α -Sekretase und die Hemmung der β - und γ -Sekretasen, die zur Bildung von A β aus APP führen (Vassar et al., 1999) zur anti-amyloidogenen Therapie;
- aktive und passive Impfungen gegen das Amyloid-Peptid, die zu einer Disaggregation der A β -Fibrillen führen, die Löslichkeit von A β erhalten und seine zelluläre Toxizität vermindern (Schenk et al., 1999; Sigurdsson et al., 2001);
- Enzyme, die die Oligomerisierung und Fibrillienbildung von A β Protein verhindern oder umkehren können (Adessi et al., 2003; Banks WA, 2008) und anderes mehr.

1.2 Neurotrophine

1.2.1 Übersicht über die Neurotrophine

Die Entdeckung der Neurotrophine reicht in die Anfänge des letzten Jahrhunderts zurück. Wichtige Weichen hierfür wurden vor allem von drei Wissenschaftlern gestellt, die aus drei unterschiedlichen Richtungen kamen: Viktor Hamburger aus dem Bereich der Embryologie, der 1934 mit seinen Experimenten an Hühnerembryonen den Anfang machte, die Neurobiologin Rita Levi-Montalcini, sowie der Biochemiker Stanley Cohen in den 50er Jahren. Letzteren wurde 1986 der „Nobelpreis für Physiologie und Medizin“ für ihre Forschungsarbeiten zur Isolierung und Charakterisierung des Nervenwachstums zuerkannt.

Die Familie der Neurotrophine ist eine Gruppe kleiner, sezernierter Proteine, welche beim Überleben und Wahrung spezifischer neuronaler Populationen helfen. Es wurde herausgefunden, dass implantiertes Tumorgewebe, welches ein bestimmtes Protein produzierte, als Zielgewebe für embryonale Neuronen des peripheren Nervensystems fungieren konnte und zur Differenzierung von sensorischen und sympathischen Neuronen führte (Bucker, 1948; Hamburger and Levi-Montalcini, 1949; Levi-Montalcini and Hamburger, 1951). Dieses Protein wurde als Nervenwachstumsfaktor (NGF – nerve growth

factor) bezeichnet (Levi-Montalcini and Hamburger, 1953; reviewed by Levi-Montalcini, 1987; Hamburger, 1993).

Mithilfe von Antikörpern, die aus isoliertem NGF gewonnen wurden, konnten daraufhin weitere Erkenntnisse gesammelt werden. Endogenes NGF ist wichtig zur Entwicklung einiger peripherer Nervensysteme in Säugetieren (Levi-Montalcini and Booker, 1960; Johnson et al. 1980). Ausserdem konnte gezeigt werden, dass das Zielgewebe, bestehend aus sympathischen und sensorischen Neuronen, NGF produziert (Davies et al., 1987), dass periphere Neuronen NGF Rezeptoren exprimieren (Sutter et al., 1979), und dass NGF retrograd in deren Zellkörper transportiert wird (Dumas et al., 1979). Diese Ergebnisse führten schließlich zur Theorie der Ziel-abgeleiteten neurotrophen Unterstützung, also dass das Überleben der Neuronen des peripheren Nervensystems von Ziel-Verfügbarkeit und -Größe abhängig ist. Während der frühen embryonalen Entwicklung werden massiv sensorische und sympathische Neurone produziert, welche später durch programmierten Zelltod vermindert werden, bis die Zahl der noch lebenden Neuronen der Zielgröße entsprechen (reviewed by Oppenheim, 1991; Hamburger, 1993).

Bei den Säugetieren sind neben NGF noch drei weitere Mitglieder der Neurotrophinfamilie bekannt: der von Schweinegehirnen extrahierte brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Barde et al., 1982; Leibrock et al., 1989), Neurotrophin-3 (NT3) (Ernfors et al., 1990; Hohn et al., 1990) und Neurotrophin-4 (NT4) (Hallböök et al., 1990; Ip et al., 1992). Es wird angenommen, dass BDNF, NT3 und NT4 komplementär und kollaborativ zueinander agieren um sich ergänzende viszerale Neurone zu generieren (ElShamy and Ernfors, 1997).

Phylogenetische Analysen gehen von einem gemeinsamen Vorläufergen aus, welches der Ursprung aller Neurotrophine sei. Nach einer Duplikation zu den Vorläufern BDNF/NT4 und NGF/NT3 folgte jeweils eine weitere, die wahrscheinlich zu den uns bekannten vier Neurotrophinen der Säugetiere geführt hat (Hallböök et al., 1998).

1.2.2 Struktur der Neurotrophine

Die Sequenzanalyse verdeutlicht die post-translationale Entwicklung aller reifen Neurotrophine aus Vorläufern, oder pro-Neurotrophinen. Diese sind etwa doppelt so groß wie die reifen Formen und enthalten alle einen übereinstimmenden *Typ I* Spaltungsort, für Furin-ähnliche Pro-Protein-Konvertasen (PCs) (Seidah et al., 1996, 1998). Dabei können die verschiedenen Konvertasen die pro-Neurotrophine mit unterschiedlichen Mechanismen und Effizienz spalten (Seidah et al., 1996; Mowla et al., 1999). Somit haben die Nervenzellen durch die Art der Konvertasen und die Mechanismen, sie zu exprimieren, sowie deren Expressionslevel einen potentiellen Einfluss auf die Weiterentwicklung der pro-Neurotrophine (Murer et al., 2000).

Pro-NGF, pro-NT3 und pro-NT4 werden vor der Sekretion gemeinsam in Vesikel verpackt; pro-BDNF aber vor allem in Vesikeln, die einen regulierten Sekretionsweg gehen, und ihre Verarbeitung und Sekretion erfolgt aktivitätsabhängig (Hibbert et al., 2003).

Die reife Form des humanen BDNF ist mit den reifen Formen von NGF, NT3 und NT4/5 bis zu 50% identisch (*Abb. 1.2.2*).

Sie sind lösliche, stark basische (pH=9-10,5) dimere Moleküle und alle besitzen einige strukturelle Gemeinsamkeiten. Dazu gehört die dreidimensionale, von zwei Paaren antiparalleler beta-Stränge determinierte Struktur und sechs Cystin-Reste, welche drei Disulfidbrücken bilden, auch bekannt als das Cystin-Knoten-Motif (cystine knot motif) (Angeletti and Bradshaw, 1971; Ibanez, 1998). Dieser Cystin-Knoten gibt den Neurotrophinen die ungewöhnliche dreidimensionale Faltung, die auch für andere Wachstumsfaktoren wie der zu den Zytokinen gehörende TGF β 2 (transforming growth factor β 2), der PDGF-BB (platelet-derived growth factor BB) und der VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) typisch ist und einen Hinweis auf eine gemeinsame Evolutionsgeschichte darstellt (Ibanez, 1998).

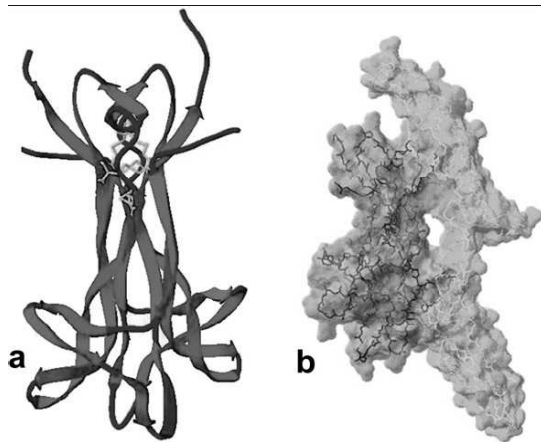


Abb. 1.2.2:

Die kristalline Struktur des NGF allein und gebunden am p75NTR-Rezeptor.

- a. Bandzeichnung des reifen humanen NGF
- b. Reifes humanes NGF (dunkelgrau) gebunden an der extrazellulären Domäne des p75NTR-Rezeptors (hellgrau)

(Aus 'Clinical relevance of neurotrophins and their receptors', Allen and Dawbarn, 2006)

Die reife aktive Form der Neurotrophine sind sehr stabile, nicht-kovalent assoziierte Homodimere mit einem Molekulargewicht von rund 28 kDa (Bothwell and Shooter, 1977; Ibanez, 1998). Die Analyse von kristallinem NGF (Wiesmann et al., 1999) zeigte hydrophobische Interaktionen zwischen den Monomeren, was die Möglichkeit der Bildung von Heterodimeren eröffnet. Dimerisation generell scheint eine essentielle Rolle zur Aktivierung der Neurotrophinrezeptoren zu spielen (Übersicht bei Ibanez, 1998) – wiederum eine Gemeinsamkeit mit anderen Wachstumsfaktoren.

1.2.3 Neurotrophinrezeptoren

Die Neurotrophine agieren mittels zweier Rezeptortypen: des Panneurotrophinrezeptors p75NTR (Neurotrophin Rezeptor p75) und der Familie der Tyrosinkinaserzeptoren (Trk). Die Affinität zum p75NTR Rezeptor ist bei allen Neurotrophinen gleich, aber unterschiedlich hoch und spezifisch bei den Tyrosinkinaserzeptoren. (Kaplan et al., 2000; Allen and Dawbarn, 2006).

p75NTR ist ein Mitglied der Familie der Tumornekrosefaktorrezeptoren (TNFR) einschließlich der TNFRs Typ I und II, Lymphozytenantigenen CD40 und CD30 und verschiedener anderer Rezeptorproteine im Besitz von nicht-katalytischen intrazellulären Regionen bekannt als 'Todesdomänen' (Murer et al., 2000).

Einerseits kann p75NTR durch Interaktionen mit den Hochaffinitätsrezeptoren Trk die zellulären Reaktionen der Neurotrophine modulieren (Chao, 1994; Bothwell, 1995),

andererseits aber auch zelluläre Reaktionen bei Abwesenheit von Trk-Rezeptoren induzieren, insbesondere Apoptose bei Aktivierung durch NGF (Frade and Barde, 1999).

Es gibt drei Tyrosinkinase-Rezeptoren: Trk A, Trk B und Trk C (Abb. 1.2.3). NGF bindet an TrkA, BDNF und NT4 an TrkB und NT3 vorzugsweise an TrkC, aber auch an TrkB und TrkA mit geringerer Effizienz (Kaplan et al., 1991; Ip et al., 1992). Tyrosinkinase-Rezeptoren haben eine komplexe Struktur, die aus einer extrazellulären Region zum Binden der Neurotrophine, einer transmembranen und einer intrazellulären Region besteht, letztere Sitz der Protein-Tyrosinkinase-Aktivität (Murer et al., 2000).

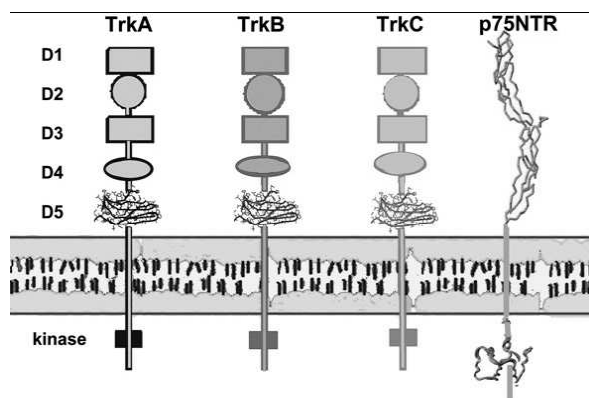


Abb. 1.2.3:

Schematische Darstellung der Struktur der katalytischen Formen von TrkA, TrkB und TrkC sowie von p75NTR.

(Aus 'Clinical relevance of neurotrophins and their receptors', Allen and Dawbarn, 2006)

Diese intrazellulären Kinase-Domänen sind bei allen drei Trk-Rezeptoren sehr ähnlich und etwa zu 87% homolog (Allen and Dawbarn, 2006). Unter den hochaffinen Trk Rezeptoren ist der TrkB der vielfältigste, da er sowohl BDNF als auch NT3 und NT4 binden kann (Ip et al., 1992; Murer et al., 2000). Dabei sind zwei Mechanismen bekannt, wie der TrkB trotzdem verstärkt BDNF bindet. Erstens hat er eine katalytische 'kurze' Rezeptorvariation, bei der ein Teil des extrazellulären Parts fehlt und ihn somit hochaffin für BDNF, aber nur sehr niedrigaffin für NT3 und NT4 werden lässt. Diese 'kurze' katalytische TrkB Variante wird verstärkt von Embryonalzellen exprimiert (Strohmaier et al., 1996). Zweitens fördert eine Koexpression von p75NTR und TrkB in einer Zelllinie die Spezifität von TrkB für BDNF, verglichen mit NT3 und NT4 (Bibel et al., 1999).

Die Aktivierung der Tyrosinkinaserzeptoren basiert auf zwei Schritten: eine ligandeninduzierte Rezeptordimerisation und die Autophosphorylierung von Tyrosinresten in der intrazellulären Rezeptorregion (Schlessinger and Ullrich, 1992). Die aktivierten Rezeptoren können mit verschiedenen intrazellulären Zielen interagieren und diese

phosphorylieren (Segal and Greenberg, 1996). Diese aktivierten intrazellulären Zielmoleküle wiederum führen daraufhin unter anderem zur Aktivierung des Ras/Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) Signalweges, zur Phosphorylierung extrazellulärer signalregulierter Kinasen (ERKs) (Kaplan and Stephens, 1994) und zu einem Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration (Blanquet and Lamour, 1997; Murer et al., 2000).

Der Zusammenhang zwischen TrkB und BDNF zeigt sich auch in der Überschneidung von TrkB mRNA und BDNF mRNA Expression in verschiedenen Gehirnregionen (Mesana et al., 1993). TrkB wird außerdem auch im Thalamus, Hypothalamus, Hirnstamm und in Motorneuronen des Rückenmarkes exprimiert (Merlio et al., 1992).

1.2.4 BDNF und das Zentrale Nervensystem

BDNF ist in verschiedenen Zelltypen des ZNS weit verbreitet, sowohl bei Tieren als auch Menschen. BDNF mRNA kann man im Kortex, Hippokampus (Wetmore et al., 1990), Mittelhirn, Rhombencephalon, Kleinhirn, Bulbus Olfactorius, Rückenmark (Hofer et al., 1990) und im Hypothalamus (Viant et al., 2000) finden. Eine starke Kennzeichnung zeigt sich insbesondere in der Formation des Hippokampus, dem cerebralen und cerebellären Kortex, den thalamischen und hypothalamischen Kernen und den pontinen Kernen (Hofer et al., 1990). In den ursprünglichen Untersuchungen wurde die BDNF-Kennzeichnung eng mit Neuronen assoziiert (Hofer et al., 1990; Wetmore et al., 1990), aber es hat sich gezeigt, dass BDNF auch in Stützzellen wie Gliazellen (Dreyfus et al., 1999; Murer et al., 1999a) und peripheren Immunzellen (Kerschensteiner et al., 1999) vorhanden ist.

Als Erstes wurde gezeigt, dass BDNF retrograd von peripheren und zentralen Neuronen des Nervensystems transportiert wird (reviewed by Altar and DiStefano, 1998). Lokal appliziertes BDNF kann (wie auch NGF) von Axonen aufgenommen und retrograd in die Zellkörper der Nervenzellen des ZNS von erwachsenen Säugetieren transportiert werden (DiStefano et al., 1992).

Neuere Ergebnisse demonstrieren allerdings auch einen anterograden Transport von BDNF im ZNS (Altar and DiStefano, 1998 and Mufson et al., 1999). Dies erweiterte das Konzept einer von den Nerven abgeleiteten trophischen Unterstützung und untermauerte die Annahme, dass BDNF auch auf synaptischer Ebene agiert (Murer et al., 2000).

Die Regulierung der Menge von BDNF ist Gegenstand verschiedener Parameter. Beispielsweise verstärkt sich die Expression von BDNF mRNA nach Verletzungen der hippokampalen Formation bei Nagetieren oder nach kurzen hippokampalen epileptiformen Episoden, und zwar nicht nur in der betroffenen hippokampalen Formation, sondern in weitläufigen Regionen der zerebralen Kortex und des amygdaloiden Komplexes (Ballarin et al., 1991; Ernfors et al., 1991). Auch führten elektrische Stimulationen (Castrén et al., 1993) sowie pharmakologische Manipulationen in vitro (Rutherford et al., 1998) und schließlich verschiedene Formen der sensorischen Stimulationen (Castrén et al., 1992, 1995) zu Veränderungen der BDNF Expression. Außerdem unterliegt BDNF der Regulation von Neurotransmittern und Hormonen, einschließlich Acetylcholin (French et al., 1999), Serotonin (Zetterstrom et al., 1999), Thyroxin (Lüsse et al., 1998), Gluko- und Mineralkortikoiden (Schaaf et al., 1998) und Sexualhormonen (Gibbs, 1998; Sohrabji and Lewis, 2006), sowie Alkohol (Maier and West, 2001), Nikotin (Kenny et al., 2000) und Calcium (West et al., 2001; Wu et al., 2004).

Modifikationen der BDNF Expression im ZNS fand man des Weiteren nach Insulten, beispielsweise eine verstärkte Expression nach Hypoxämie-Ischämie und Hypoglykämischen Koma (reviewed by Hughes et al., 1999), sowie eine verstärkte Expression in Interneuronen nahe von axotomierten kortikalen Projektionsneuronen (Wang et al., 1998) und eine verminderte Expression nach Stress (reviewed by Altar, 1999).

Eine der wichtigsten Funktionen, die BDNF schon frühzeitig zugesprochen wurden, ist die Förderung des Überlebens von primären embryonalen sensorischen Neuronen, cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns, dopaminergen Neuronen der Substantia nigra und retinaler Ganglionzellen. Im gereiften Gehirn fördert BDNF die Regeneration von reifen sensorischen Neuronen, retinalen Ganglionzellen und cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns nach Verletzung (Sohrabji and Lewis, 2006).

Zusammenfassend kann man sagen, dass BDNF antero- und retrograd transportiert wird, katalytische TrkB Rezeptoren sowohl in prä- als auch postsynaptischen Membranen zu finden sind (Drake et al., 1999) und dass es eine Koexpression von BDNF und TrkB in vielen Neuronen gibt. Dies erlaubt möglicherweise folgende Rückschlüsse über die Rolle von BDNF: (a) eine Art Neurotransmitter-ähnliche axo-dendritische Kommunikation; (b) die

Teilnahme an autokrinen Schleifen und parakrinen Interaktionen zwischen Nachbarzellen und (c) die klassische Rolle eines trophischen Faktors in retrograder Kommunikation von Dendriten zum Axonende (Murer et al., 2000). Diese Mechanismen scheinen der Schlüssel zu den trophischen Eigenschaften des BDNF zu sein, einschließlich der Überlebensförderung und Erholung nach Verletzung von Neuronen (Lindholm, 1994; Nikolics, 1999), subtilere Effekte auf Struktur und Funktion der Synapsen und dendritischem Wachstum (Altar et al., 1997; Pozzo-Miller et al., 1999) und sogar das direkte Induzieren von kurzanhaltenden exzitatorischen Potentialen und Aktionspotentialen (Murer et al., 2000).

1.2.5 Neurotrophinhypothese der AD

BDNF reguliert die synaptische Plastizität und spielt somit eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung und -erhaltung (Hellweg and Jockers-Scherubl, 1994). Nicht umsonst also wird dieser neurotrophe Faktor im Zusammenhang mit Demenzerkrankungen ausführlich untersucht und diskutiert.

In vielen Studien wurden verminderte Spiegel an BDNF mRNA (Connor et al., 1997; Holsinger et al., 2000; Phillips et al., 1991) und Protein (Ferrer et al., 1999; Hock et al., 2000; Michalski and Fahnenstock, 2003; Peng et al., 2005) im Bereich des Hippokampus und des Neokortex in Hirngewebe von an AD Erkrankten nachgewiesen. Im Gegensatz dazu zeigte eine andere Studie einen Anstieg von BDNF im Hippokampus (Durany et al., 2000).

Der BDNF-Rezeptor TrkB ist im Bereich des Hippokampus und des Frontalhirns bei der AD herunterreguliert (Allen et al., 1999; Ferrer et al., 1999), wie auch drei von sechs Transkriptionen, welche für BDNF kodieren (Garzon et al., 2002).

Die AD ist mit neuroimmunologischen Prozessen assoziiert (Heneka and O'Banion, 2007), weshalb TrkB in Gliazellen auch unterschiedlich reguliert wird als in Nervenzellen. Die verkürzte Version von TrkB wurde verstärkt im Bereich von senilen Plaques nachgewiesen (Allen et al., 1999; Ferrer et al., 1999) und auch der lange TrkB-Rezeptor scheint vermehrt in Glia-ähnlichen Zellen des Hippokampus vorhanden zu sein, wie auch BDNF in dystrophischen Nervenzellen um senile Plaques herum erhöht ist (Ferrer et al., 1999).

Die gegensätzlichen Regulationen von BDNF und kurzem TrkB Rezeptor in Gliazellen und in Nervenzellen erklärt vielleicht die Tatsache, dass einige wenige Studien den Verlust von BDNF und TrkB in der AD nicht unterstützen (Durany et al., 2000; Hock et al., 1998; Savaskan et al., 2000; Schindowski et al., 2008). Ausserdem könnte die verstärkte Expression von BDNF in Gliazellen ein Hinweis für einen möglichen Zusammenhang zwischen BDNF und inflammatorischen Prozessen sein, da sich Gliazellen bei der Beseitigung von Amyloidpeptiden beteiligen (Rogers et al., 2002).

Ein Verlust von BDNF wurde auch spezifisch in Neuronen mit neurofibrillären Bündeln aufgezeigt während Neuronen mit hohen BDNF-Spiegeln keine NFT aufwiesen (Murer et al., 1999). Da BDNF über eine TrkB-Aktivierung in zellulären Modellen Tau dephosphorilieren kann, könnte man von einer direkten Tau-BDNF-Interaktion ausgehen (Elliott et al., 2005).

Der Zusammenhang zwischen BDNF und APP bzw. A β ist nicht ganz klar. Es wurde sowohl eine Hochregulierung von APP als auch keine nach Behandlung mit BDNF nachgewiesen (Ruiz-Leon and Pascual, 2004; Rossner et al., 1998). A β (42) moduliert die Expression von TrkB (Olivieri et al., 2003) und in kortikalen Neuronen wurde gezeigt, dass β -Amyloid in sublethalen Konzentrationen den von BDNF aktivierten Transduktionsweg über verschiedene Mechanismen hemmt (Tong et al., 2001; Wang et al., 2006; Arvanitis et al., 2007) und dass oligomerisches A β (42) unter anderem die Gesamtmenge an BDNF mRNA in humanen Neuroblastomzellen senkt (Garzon and Fahnestock, 2007).

A β führt ausserdem zu einer Internalisierung von NMDA-Rezeptoren und reduziert somit deren Verfügbarkeit an den Synapsen (Snyder et al., 2005). Die gegenseitige Regulation von BDNF und der glutamanergen Neurotransmission kann somit bei der AD auch auf diesem Wege gestört sein (Tapia-Arancibia et al., 2008).

Neuere Studien zeigen einen dosisabhängigen toxischen Effekt von Amyloidpeptiden in kortikalen Nervenzellen, der unter BDNF-Schutz z.T. vollständig reversibel sind (Arancibia et al., 2008). Ähnliche Effekte hatte der BDNF-Schutz auf Somatostatin-exprimierende Interneurone des Hippokampus, welche für ihr Sensitivität auf A β bekannt sind (Aguado-Llera et al., 2007). Ihre Reaktion auf β -Peptide war eine Reduktion, welche durch eine Vorbehandlung mit BDNF komplett verhindert werden konnte (Arancibia et al., 2008).

Somatostatin hat neurotrophe Eigenschaften (Blake et al., 2004) und spielt vermutlich eine Rolle in der Ätiologie der AD (Ramos et al., 2006), wie auch in katabolischen Prozessen von β -Amyloid (Saito et al., 2005).

Der neuronale Verlust nach Behandlung mit A β könnte ausserdem auf das Verursachen oxidativer Schäden zurückzuführen sein (Stepanichev et al., 2004). BDNF steigert die Aktivität von antioxidativen Enzymen (Mattson et al., 1995) und könnte somit ebenfalls als antioxidativer Faktor gelten.

Nicht nur cholinerge und glutamaterge, sondern auch serotoninerge Transmissionswege sind mit der Regulation von BDNF verlinkt und somit von verschiedenen Alterationen im Rahmen der AD betroffen. Serotonin und BDNF sind zwei ähnliche und reziprok regulierte Signale (Mattson et al., 2004) und Veränderung des BDNF Signals könnte zu Modifikationen des serotoninergen Systems führen, was Depression oder Stimmungsschwankungen verursachen kann – ein bekanntes Symptom der AD (Altar, 1999).

Letztendlich schreibt man auch dem Hormon Östrogen eine gewisse Rolle bei verschiedenen Mechanismen der AD zu. Östrogen-Rezeptoren kolokalisieren mit Zellen, die BDNF und TrkB exprimieren. BDNF mRNA ist unter bestimmten Bedingungen nach Östrogenbehandlung in verschiedenen Gehirnregionen schnell hochreguliert. Diese östrogenabhängige Regulation hat für Nervenzellen sowohl trophisches als auch toxisches Potential und ist unter anderem zelltyp-, region- und altersabhängig (Sohrabji and Lewis, 2006).

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Rolle von BDNF Polymorphismen bei einer Risikoerhöhung für die AD. In spezifischen ethnischen Gruppen konnte ein Zusammenhang festgestellt werden, in anderen Studien wiederum nicht, was vermuten lässt, dass dieser Effekt gegebenenfalls auf die asiatische Bevölkerung beschränkt ist (Schindowski et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass BDNF und seine Rezeptoren im Alter und bei der AD geschädigt sind. β -Amyloid Peptide gefährden die BDNF Produktion und seine Signalwege in vitro und in vivo. Auf der anderen Seite kann die exogene Zufuhr an BDNF Nervenzellen schützen indem die β -Amyloid-induzierte Neurodegeneration verhindert wird (Tapia-Arancibia et al., 2008).

1.2.6 BDNF und Depression

Verschiedene Studien zeigen auch einen Zusammenhang von Neurotrophinen, davon in erster Linie BDNF, und Depression.

Zum Beispiel wurden niedrige BDNF-mRNA Level in durch forciertes Schwimmen oder chronischer Immobilisation gestressten Tieren nachgewiesen (Russo-Neustadt et al., 2001; Xu et al., 2002). Außerdem verstärkte die chronische Behandlung mit Antidepressiva die Expression von BDNF und die Neurogenese (Malberg et al., 2000; Chen et al., 2001), während die Serumkonzentration von nicht behandelten Patienten mit Depression niedriger war als diese von antidepressiv behandelten oder gesunden Patienten (Shimizu et al., 2003). Die direkte Infusion von BDNF ins Gehirn wiederum wirkte gleichfalls antidepressiv (Shirayama et al., 2002). Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen BDNF-Polymorphismen und bipolaren Störungen gibt (Neves-Pereira et al. 2002; Sklar et al., 2002).

Allerdings ist es noch unklar, ob die niedrigen BDNF-Level primär (z.B. genetisch) oder sekundär (z.B. stressbedingt) in Patienten mit Depression verursacht sind. Stress als induzierender und exazerbierender Faktor der Depression, verursacht neuronale Atrophie und Apoptose, vor allem im Hippokampus (McEwen, 2000). Ein kleines hippocampales Volumen ist eine bekannte Strukturauffälligkeit bei Patienten mit Depression und posttraumatischer Belastungsstörung (Sheline et al., 1999; Bremner et al., 1997). Dies weist auf eine möglicherweise nicht unerhebliche Rolle der hippocampalen Situation in der Entstehung der Depression hin.

1.3 Die VITA-Studie

Die VITA-Studie (Vienna Transdanube Ageing Study) ist eine prospektive, interdisziplinäre Kohortenstudie, die im Mai 2000 begann. Der hauptsächliche wissenschaftliche Hintergrund der Studie betraf die Vorhersage der Inzidenz von Demenzerkrankungen bei älteren Menschen.

Alle 75jährigen Bewohner des 21. und 22. Bezirks in Wien (N=1.745) wurden aufgefordert, auf freiwilliger Basis bei dieser Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer mussten

jeweils verschiedene Untersuchungen durchführen lassen. Dazu gehörten medizinische und psychosoziale Anamnesen, psychologische, psychiatrische und neurologische Tests, Blutentnahmen, genetische Faktoren und kraniale Magnetresonanztomographien. Die erste Nachuntersuchung fand 30 Monate nach der ersten statt.

1.4 Fragestellung

Vorliegende Arbeit hat das Ziel, zur Beantwortung folgender Fragen beizutragen:

1. Zeigt sich bei der degenerativen AD eine Veränderung der BDNF-Konzentration im Blutplasma ähnlich der früheren Ergebnisse in den Gehirnregionen?
2. Spielen andere Faktoren wie Geschlecht und Rauchen eine Rolle und wirkt sich das auf die Plasma-BDNF-Konzentration aus?
3. Könnte man aus möglichen Veränderungen der Plasma-BDNF-Konzentrationen bei noch klinisch unauffälligen Individuen prädiktive Äußerungen wagen?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Demographische Daten der VITA-Studie und das BDNF

An der Basisuntersuchung der VITA-Studie nahmen 606 Personen teil und in der ersten Nachuntersuchung 476 Personen. 38 der ursprünglichen 606 Personen starben, 70 Personen weigerten sich, erneut an der Studie teilzunehmen und 10 Personen stimmten nur einem Telefoninterview zu.

Die VITA-Studie wurde mit der Erlaubnis der Ethikkommission der Stadt Wien, Österreich, durchgeführt und jeder Proband gab seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

Der vorliegende Teil der Studie beschäftigt sich mit dem Gehalt von BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) in den Blutproben der teilnehmenden Personen und dem möglichen Bezug zu Demenzerkrankungen. Das Blutplasma der Basisuntersuchung war bereits untersucht. Diese Arbeit basiert auf die bereits vorhandenen Daten der Basisuntersuchung und den neu ermittelten Werten der ersten Nachuntersuchung. Das Blut wurde zentrifugiert, Blutplasma und korpuskuläre Blutbestandteile mit Hilfe des Ficoll-Gradienten getrennt (Pretlow et al., 1973; Willson et al., 1975), bei -80°C eingefroren und in das neurochemische Labor der Universität Würzburg geschickt, wo es auf verschiedene Bestandteile untersucht wurde. Es wurde insgesamt das Plasma von 466 Personen auf seinen Gehalt an BDNF untersucht. Da es sich um eine Kohortenstudie handelt, gab es hierbei keine kranken Testpersonen und eine gesunde Kontrollgruppe, sondern eine für die Bevölkerung charakteristische Mischung aus beidem. Krankheit und Krankheitsgrad von Alzheimer-Demenz (AD) und anderen Demenzformen wurden mittels NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) und NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke/ Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences) sowie weiteren Testmethoden bestimmt (s.u.).

Weitere epidemiologische Daten der untersuchten Personen sind in *Tab. 2.1.1* (Anhang) zu finden.

2.2 Material

2.2.1 Antikörper

Human BDNF ELISA development Kit, DuoSet Economy Pack, R&D Systems, Minneapolis, USA; Cat. No. DY248E

2.2.2 Chemikalien

- Phosphate Buffered Saline (PBS) Lösung ohne Ca^{2+} und Mg^{2+} , Dulbecco, BIOCHROM AG, Berlin, Deutschland; Cat. No. L 1825
- Stopp-Lösung: 2N H_2SO_4 (2n Schwefelsäure), R&D Systems, Minneapolis, USA; Cat. No. DY994
- Substrate Reagent Pack, R&D Systems, Minneapolis, USA; Cat.No. DY999
- beinhaltet Color Reagent A (stabilized peroxidase solution) und Color Reagent B (stabilized chromogen solution)
- Streptavidin, R&D Systems, Minneapolis, USA; Cat.No. 4800-30-06
- Bovine Serum Albumin (Rinderserumalbumin, Standardlösung) flüssig, BSA Sigma, St. Louis, Missouri, USA
- Bradford Reagent, Sigma, St. Louis, Missouri, USA; Cat. No. B6916

2.2.3 Puffer

Blockierungspuffer:

- 500 ml PBS
- 5 g Rinderserumalbumin (BSA Sigma (trocken), St. Louis, Missouri, USA)
- 25 g Sucrose
- 0,25 g Natriumazid (NaN_3 Sigma, St. Louis, Missouri, USA)

Waschpuffer:

- 40 ml 25x konzentrierter Waschpuffer (R&D Systems, Minneapolis, USA) pH=7,4
- 960 ml doppelt destilliertes Wasser

Reagent Diluent:

- 500 ml PBS
- 5 g BSA trocken (Sigma, St. Louis, Missouri, USA)

2.2.4 Sonstiges

- Mikrotiterplatten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland und Corning, USA)
- Reaktionsgefäße
- Waage
- Vortex
- Pipetten
- Sealing Tapes (Sigma, St. Louis, Missouri, USA)
- Multiscan-Spectrum (Thermo Labsystems)
- PC: Intel, Windows 98

2.3 Methoden

2.3.1 BDNF-ELISA

Eingesetzt wurde der käufliche Duo Set Human BDNF von R&D Systems.

Der erste Antikörper (*Stock Capture Antibody*, Rekonstitution mit PBS) wurde in 10 ml PBS verdünnt und 100 µl davon in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert. Die antikörperbeschichtete Platte wurde luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur über Nacht (ca. 12h) inkubiert. Anschließend erfolgte ein Waschvorgang mit je 300 µl Waschpuffer pro Vertiefung, welcher dreimal wiederholt wurde.

Zur Blockierung der freien Bindungsstellen wurden 300 µl Blockpuffer in jede Vertiefung pipettiert und 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde der Waschvorgang mit Waschpuffer dreimal wiederholt.

Nach dem Trocknen konnten die antikörperbeschichteten Platten bei 4°C bis zu 60 Tage aufbewahrt werden.

Die BDNF-Standardlösung (Konzentration: 230 ng/ml, Rekonstitution mit Reagent Diluent) wurde mit Reagent Diluent verdünnt. BDNF wurde in absteigender Konzentration zu je 100 µl pro Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert (Standardkurve: 2500-19,53 pg/ml, siehe *Tab. 2.3.1 und Abb. 2.3.1*).

Standard (pg/ml)	Probe 1a	Probe 1b	Probe 1c	Mittelwert
19,53	0,083	0,075	0,09	-0,013
78,125	0,167	0,151	0,19	0,074
156,25	0,307	0,298	0,34	0,220
312,5	0,494	0,596	0,51	0,407
625	0,844	1,039	1,004	
1250	1,434	1,495	1,538	1,369
2500	2,529	2,412	2,461	2,400

Tab. 2.3.1: Ein Beispiel der Ermittlung einer Standardkurve. Die linke Spalte zeigt die ansteigende Konzentration des Standard-BDNF, die Spalten daneben die jeweils gemessene Absorption der 3 dazugehörigen Vertiefungen und den Mittelwert, welcher erst nach Abziehen der Absorption der blanken Vertiefungen ermittelt wird (Mittelwert = (Probe 1a-blank a + Probe 1b-blank b + Probe 1c-blank c) : 3). Der Mittelwert bei 625 pg/ml wurde aufgrund seines starken Abweichens weggelassen.

Die Plasmaproben wurden ebenfalls mit Reagent Diluent verdünnt (1:4) und 100 µl davon je dreifach in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte gegeben. Nach einer zweistündigen luftdichten Inkubation bei Raumtemperatur folgte ein dreifacher Waschvorgang mit 300 µl Waschpuffer. Der gegen humanes BDNF gerichtete Antikörper (Stock Detection Antibody, Konzentration: 4,5 µl/ml, Rekonstitution mit Reagent Diluent) wurde mit Reagent Diluent verdünnt (25 ng/ml) und zu 100 µl in jeder Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert. Es folgten wieder eine zweistündige luftdichte Inkubation bei Raumtemperatur und ein erneuter dreimaliger Waschvorgang mit Waschpuffer.

Die Streptavidin-HRP-Lösung wurde mit Reagent Diluent (1:200) verdünnt, anschließend je 100 µl in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gegeben und 20 min unter Lichtschutz im Dunkeln inkubiert. Es schloss sich ein Waschvorgang an (s.o.).

Die Peroxidase/Chromogen-Lösung wurde in einem Verhältnis von 1:1 aus den Enzymsubstraten A und B (R&D Systems) gemischt und 100µl davon in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gegeben. Die Platten wurden 20 min unter Lichtschutz im Dunkeln und bei Raumtemperatur inkubiert und die blaue Farbreaktion mit 50 µl der Stopp-Lösung (2n Schwefelsäure) gestoppt. Dadurch schlugen die blauen Farbschattierungen in gelbe um.

Die Absorption wurde mit einem Spektralphotometer bei 450 nm und 540 nm (Multiscan-Spectrum) gemessen und dadurch die BDNF-Konzentrationen der Plasmaproben ermittelt (Abb. 2.3.1).

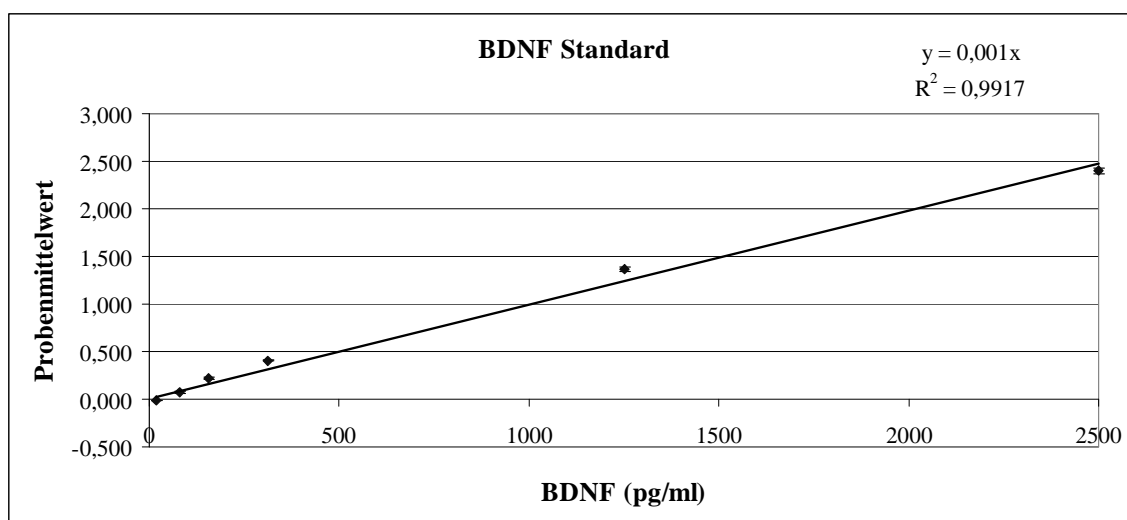


Abb. 2.3.1: Ein Beispiel einer Standardkurve der BDNF-Messung, anhand welcher die BDNF-Konzentration aller weiteren Plasmaproben dieser Mikrotiterplatte ermittelt wurden. $y=b*x$ (y =Absorption, b =Steigung der Standardkurve, x =Konzentration des BDNF in pg/ml)

2.3.2 Proteinbestimmung

Die Proteinbestimmung erfolgte nach Bradford (Ernst et al., 2010). Die Methode beruht auf der Bindung eines Farbstoffes an Proteine und der damit verbundenen Farbänderung des Farbstoffes in Abhängigkeit von der Proteinkonzentration.

Die Eichkurve wurde in aufsteigender Konzentration mithilfe von Rinderserumalbumin (BSA flüssig, Sigma) erstellt: 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 µg BSA wurden mit 1 ml Bradford

gemischt (vortex) und pro Konzentration 200 µl in jeweils drei Vertiefungen in die Mikrotiterplatte pipettiert (siehe *Tab. 2.3.2* und *Abb. 2.3.2*).

Standard (µg)	Probe 1a	Probe 1b	Probe 1c	Mittelwert
1	0,248	0,257	0,249	0,012
2	0,267	0,268	0,27	0,029
4	0,293	0,295	0,293	0,053
6	0,299	0,301	0,3	0,061
8	0,344	0,334	0,345	0,101
10	0,372	0,369	0,377	0,131
15	0,433	0,44	0,444	0,197

Tab. 2.3.2: Ein Beispiel der Ermittlung einer Standardkurve. Die linke Spalte zeigt die ansteigende Konzentration des Standard-Proteins, die Spalten daneben die jeweils gemessene Absorption der 3 dazugehörigen Vertiefungen und den Mittelwert, welcher erst nach Abziehen der Absorption der blanken Vertiefungen ermittelt wird (Mittelwert = (Probe 1a-blank a + Probe 1b-blank b + Probe 1c-blank c) : 3).

Anschließend werden die Plasmaproben mit PBS (Biochrom) verdünnt (1:6) und je 1µl davon mit 1 ml Bradford-Reagenz gemischt (vortex). Je 200 µl der Mischung werden in drei Vertiefungen der Mikrotiterplatte pro Plasmaprobe gegeben.

Die Absorption wird bei 595 nm gemessen und mittels des Lambert-Beer-Gesetzes die Proteinkonzentration der Plasmaproben ermittelt. Ähnlich wie zu der BDNF-Konzentrationsmessung wurde der Gehalt an Gesamtprotein aus den Proben über die Eichkurve des BSA ermittelt: $x = y / b$ (y = Absorption, b = Steigung der Eichkurve, x = Konzentration des Gesamtproteins in µg, siehe *Abb. 2.3.2*).

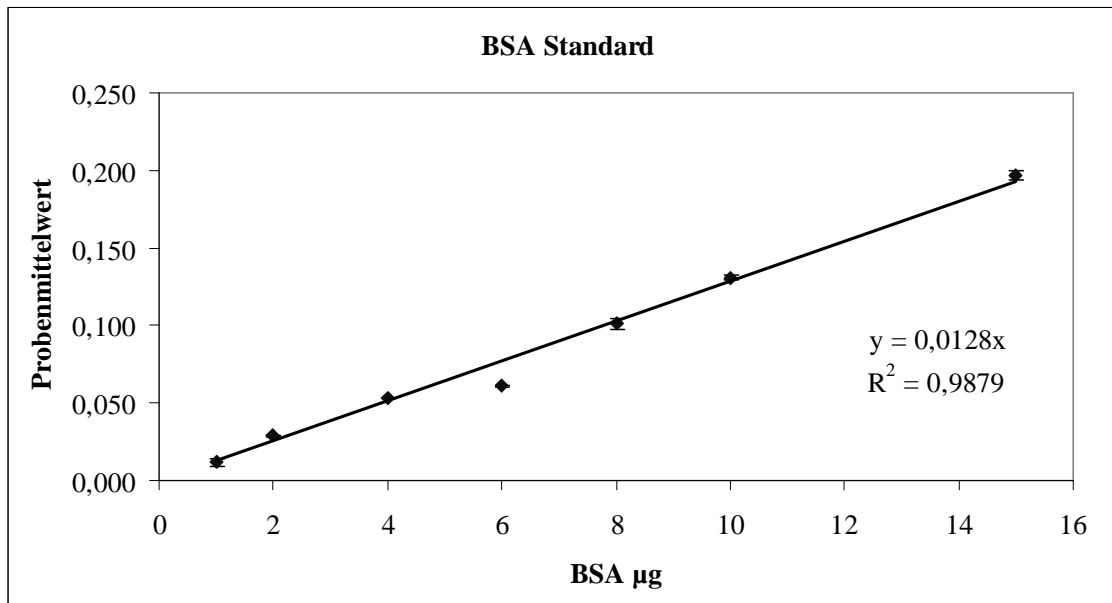


Abb. 2.3.1: Ein Beispiel einer Standardkurve der BSA-Messung, anhand welcher die Protein-Konzentration aller weiteren Plasmaproben dieser Mikrotiterplatte ermittelt wurde. $y=b*x$ (y =Absorption, b =Steigung der Standardkurve, x =Konzentration des Proteins in µg)

2.3.3 Testmethoden zur Demenz- und Depressionsdiagnostik

Die Diagnostik der AD basiert noch heute überwiegend auf Richtlinien der vierten Fassung des diagnostischen und statistischen Manuals mentaler Störungen (DSM IV, American Psychiatric Association, 1994) und des Kriterienkataloges der NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, McKhann et al., 1984) (s.a. Einleitung). Die Kriterien des DSM IV beinhalten sowohl eine Gedächtnisstörung als auch Einschränkungen in mindestens einer Ebene der Kognition, die beide in das Sozialleben oder in Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) eingreifen. Die NINCDS-ADRDA Klassifikation basiert nicht auf Einschränkungen in den ATL, sondern auf den schleichenden Beginn der AD und das Fehlen systemischer oder hirngestörten Störungen, die die progressiven Gedächtnis- und kognitiven Defizite erklären könnten.

Die vaskuläre Demenz (VD) ist die zweithäufigste Demenzform. Die Kriterien der NINCS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association International pour Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) zur Diagnostik der vaskulären Demenz sind etabliert, jedoch nicht ganz so sensitiv und spezifisch wie die Kriterien der NINCDS-ADRDA für die AD (Pohjasvaara T. et al, 2000). Die Kriterien für eine VD sind bei NINCS-AIREN der akute Beginn der Gedächtnis- und mindestens zweier weiterer kognitiver Störungen, relevante zerebrovaskuläre Läsionen in der bildgebenden Diagnostik und ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Schlaganfall und dem kognitiven Verlust (Roman et al., 1993).

Die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ist ein schnell und einfach durchzuführender Test zur Feststellung und Verlaufskontrolle kognitiver Defizite im klinischen Alltag und wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt.

Sie besteht aus einem Interview mit dem Patienten und umfasst Aufgaben wie die Beantwortung von Fragen und das Ausführen von einfachen Handlungen, mit denen zentrale kognitive Funktionen überprüft werden können.

Jede erfolgreich durchgeführte Aufgabe erbringt einen Punkt. Die Skala reicht von 0 bis 30 Punkte; ab Werten unterhalb von 25 Punkten liegt eine krankheitswertige Beeinträchtigung vor. Eine Punktzahl von unter 20 weist auf eine leichte bis mittlere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl von unter 10 vor.

Die Rolle der Depression zur Entwicklung einer Demenzerkrankung (Lichtenberg et al., 1995; Chen et al. 2008) sowie die eine Verminderung von BDNF im Serum bei Vorliegen einer Depression (Shimizu et al., 2003) wurden bereits in Studien diskutiert. In dieser Arbeit wurde die Erfassung einer depressiven Störung mittels des DSM-IV-Protokolle (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) für depressive Erkrankungen durchgeführt. Hierbei wurde das Testergebnis „gesund“ und „möglich krank“ zu „gesund“ und „wahrscheinlich krank“ und „sicher krank“ zu „krank“ zusammengefasst.

2.3.4 Statistik und Darstellung der Ergebnisse

In der Studie werden die durchschnittlichen relativen Konzentrationen (pg Brain-Derived-Neurotrophin-Faktor bezogen auf die Gesamtproteinmenge in mg Protein) bestimmt und zur Auswertung benutzt.

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (Standard Deviation, SD) und zum Teil als Säulendiagramme dargestellt. Zur statistischen Auswertung von paarigen und unpaarigen Proben wird der Student's t-Test verwendet, ausgehend von einer Normalverteilung. Für die multiplen Gruppenvergleiche kommt die einseitige Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) zum Einsatz.

Der Zusammenhang zweier Variablen wird über den Pearson-Korrelations-Koeffizienten r getestet. p -Werte $< 0,05$ wird als signifikant (*) gewertet, Werte $< 0,01$ als hochsignifikant (**) und Werte $< 0,001$ als sehr hoch signifikant (***).

3 ERGEBNISSE

3.1 BDNF in Zusammenhang mit AD und anderen Demenzformen

Studien an Hirngewebe haben ergeben, dass BDNF und seine Rezeptoren bei der AD geschädigt sind. Die BDNF Produktion und seine Signalwege werden gestört. In unserer Studie wurde die BDNF-Menge im peripheren Blutplasma gemessen, in gesunden und potentiell an Demenz erkrankten Individuen. Anhand dieser Daten soll nun untersucht werden, ob auch im peripheren Blut eine Änderung der Werte von BDNF bei Demenz erkrankten Probanden nachzuweisen ist.

Zunächst werden die BDNF-Mittelwerte von allen Probanden tabellarisch dargestellt. Mithilfe der bewährten Tests NINCDS-AIREN und NINDS-ADRDA wurden diese Probanden in gesund oder erkrankt eingeteilt, wobei die Erkrankten nochmals in AD, Vaskuläre Demenz und gemischte Demenzform unterteilt wurden (*Tab. 3.1.1* und *3.1.2*).

BDNF (pg/mg Protein)

Gruppen	N	Mittelwert +/- Standardabweichung	p-Wert
Gesund	547	42,21 ± 51,41	
krank	50	37,56 ± 46,44	,537
Alzheimer Demenz	18	27,46 ± 20,84	,226
Vaskuläre Demenz	15	35,64 ± 39,75	,546
Gemischte Demenz	17	49,95 ± 66,94	,623
Insgesamt	597	41,82 ± 50,99	

Tab. 3.1.1: Die Mittelwerte des BDNF in pg/mg Protein aller Probanden der Basisuntersuchung eingeteilt in gesund und erkrankt mittels der CDR-Klassifikation (Clinical Dementia Rating). Der p-Wert bezieht sich auf die jeweilige Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Anschließend werden die BDNF-Mittelwerte der gesunden Probanden mit den BDNF-Mittelwerten aller an Demenz erkrankten Probanden klassifizierten Proben verglichen. Der Vergleich führt allerdings zu keinem signifikanten Ergebnis ($p = 0,537$ in der Basisuntersuchung, *Tab. 3.1.1*; $p = 0,326$ in der Folgeuntersuchung, *Tab. 3.1.2*). Es ist zu

erwähnen, dass die Fallzahlen zum Teil sehr gering sind (zum Beispiel vaskuläre und gemischte Demenz in der Folgeuntersuchung), so dass signifikante Unterschiede kaum zu erreichen sind.

BDNF (pg/mg Protein)

Gruppen	N	Mittelwert +/- Standardabweichung	p-Wert
Gesund	368	63,29 ± 107,86	
krank	87	51,68 ± 45,51	,326
Alzheimer Demenz	77	53,29 ± 46,40	,426
Vaskuläre Demenz	2	11,65 ± 6,25	,499
Gemischte Demenz	8	46,17 ± 39,29	,655
Insgesamt	455	61,07 ± 99,09	

Tab. 3.1.2: Die Mittelwerte des BDNF in pg/mg Protein aller Probanden der ersten Nachuntersuchung eingeteilt in gesund und erkrankt mittels NINCDS-AIREN und NINDS-ADRDA. Der p-Wert bezieht sich auf die jeweilige Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Es folgt der Vergleich der BDNF-Mittelwerte der gesunden Probanden mit den BDNF-Mittelwerten der einzelnen Gruppen von Demenzerkrankungen wie oben eingeteilt (*Tab. 3.1.1* und *3.1.2*). Im Vergleich der an AD erkrankten Probanden und der gesunden Probanden ergibt sich in der Basisuntersuchung ein p-Wert von 0,226 und in der Folgeuntersuchung ein p-Wert von 0,426. Der Vergleich Vaskuläre Demenz versus gesunde Probanden ergibt im BDNF-Mittelwert einen p-Wert von 0,546 in der ersten und 0,499 in der zweiten Untersuchung. Ähnliche Werte erbringt auch der Vergleich der BDNF-Mittelwerte von gesunden und an gemischter Demenz erkrankten Probanden, nämlich einen p-Wert von 0,623 in der ersten und 0,655 in der zweiten Untersuchung.

Insgesamt ergibt somit weder der Vergleich der gesunden Probanden mit allen an Demenz erkrankten Probanden gemeinsam einen signifikanten Unterschied im Mittelwert des BDNF im peripheren Plasma der Probanden, noch der Vergleich der gesunden Probanden mit den einzelnen Demenzgruppen.

Die nächste Untersuchung widmet sich der Entwicklung des BDNF im Mittel von der Basisuntersuchung zur Folgeuntersuchung innerhalb der Gruppe der an Demenz Erkrankten und der Gesunden.

Dafür wird die Einteilung nach NINCDS-ADRDA und NINCDS-AIREN in „gesund“ und „krank“ der Folgeuntersuchung genommen und die BDNF-Mittelwerte im Plasma miteinander verglichen. Das Ergebnis ist ein signifikanter Anstieg des BDNF im Plasma sowohl in der Gruppe der gesunden als auch der der kranken Probanden (*Tab. 3.1.3*).

	N	Δ BDNF im Mittel mit Standardabweichung	p-Wert
Gesund	366	$21,76 \pm 106,91$,000
Krank	85	$10,66 \pm 47,54$,042

Tab. 3.1.3: BDNF steigt im Mittel in der ersten Nach- im Vergleich zur Basisuntersuchung sowohl bei den Gesunden als auch Kranken (eingeteilt in der ersten Nachuntersuchung) signifikant an ($p = ,000$ bzw. $= ,042$). Δ BDNF wurde berechnet aus der Differenz der Mittel des BDNF der ersten Nach- und der Basisuntersuchung.

Anschließend werden die Probanden sowohl der Basis- als auch der ersten Nachuntersuchung eingeteilt in gesund und krank im Verlauf (*Tab. 3.1.4*). BDNF hatte nur in der Gruppe der Probanden, die sowohl in der Basis- als auch in der ersten Nachuntersuchung gesund waren, eine signifikante Entwicklung in Form einer generellen Zunahme des Plasma-BDNF um das Zweifache im Vergleich zu den anderen Gruppen (*Tab. 3.1.5*). Es muss allerdings erwähnt werden, dass diese Gruppe auch mit Abstand die größte ist in Bezug auf die Fallzahl und somit relevanter auswertbar wird.

Anzahl N

		FU		Gesamt
		krank	gesund	
BU	Krank	22	14	36
	Gesund	78	373	451
Gesamt		100	387	487

Tab. 3.1.4: Darstellung der allgemeinen Verteilung der Anzahl der Demenzkranken insgesamt und der Gesunden im Verlauf. BU=Basisuntersuchung, FU=Folgeuntersuchung.

	N	Δ BDNF im Mittel mit Standardabweichung	p-Wert
gesund BU gesund FU	352	$22,08 \pm 108,90$,000
gesund BU krank FU	66	$10,13 \pm 49,84$,104
krank BU krank FU	19	$12,51 \pm 39,68$,186
krank BU gesund FU	13	$12,08 \pm 25,66$,115

Tab. 3.1.5: Zusammenhänge der Konzentration von Plasma-BDNF im Verlauf und der Entwicklung / Nicht-Entwicklung einer Demenzerkrankung. Δ BDNF wurde berechnet aus der Differenz der Mittel des BDNF der ersten Folge- und der Basisuntersuchung. Geringere Fallzahlen im Vergleich zur *Tab. 3.1.4* sind auf fehlende BDNF-Werte zurückzuführen. BU=Basisuntersuchung, FU=Folgeuntersuchung.

Zuletzt wird die Entwicklung des BDNF im Mittel bei den Probanden untersucht, die in der Basisuntersuchung als gesund und in der Folgeuntersuchung als an Demenz erkrankt eingestuft wurden und mit dem BDNF der gesundgebliebenen Probanden verglichen (*Tab. 3.1.6*). Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,899$). Somit kann man anhand des Plasma-BDNF in der Basisuntersuchung bei gesunden Individuen keine prädiktiven Äußerungen bezüglich der weiteren kognitiven Entwicklung machen.

	Gruppe	N	Mittelwert mit Standardabweichung	p
BDNF (pg/mg Protein)	Gesund zu krank	76	$42,59 \pm 51,18$	0,899
	Gesund geblieben	370	$43,44 \pm 53,77$	

Tab. 3.1.6: Die Entwicklung des Plasma-BDNF im Mittel der gesunden Probanden in der Basisuntersuchung, die in der Folgeuntersuchung gesund geblieben und die als dement klassifiziert wurden im Vergleich.

3.2 BDNF in Zusammenhang mit MMSE-Ergebnissen

3.2.1 BDNF im direkten Vergleich zur MMSE-Punktezahl

Zunächst werden die von den Probanden erreichte MMSE-Punktezahl (0-30) mit dem relativen BDNF-Wert verglichen (pg/mg Protein) (Tab. 3.2.1, Abb. 3.2.1). Es zeigt sich generell eine leichte Steigerung des BDNF-Wertes ab einer Punktezahl von 25. Diese ist jedoch mit einem p-Wert von 0,471 nicht statistisch relevant (Tab. 3.2.2). Es scheint also kein bedeutender Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion nach MMSE getestet und dem BDNF-Wert im Plasma zu bestehen.

BDNF (pg/mg protein)

MMSE-Punktzahl	N	Mittelwert +/- Standard-abweichung	Signifikanz
unter 25 Punkte	30	48,53 ± 42,25	,471
über 25 Punkte	424	62,06 ± 101,97	
Insgesamt	454	61,17 ± 99,17	

Tab. 3.2.1: BDNF-Mittelwerte im Plasma im Rahmen der Folgeuntersuchung im Vergleich über und unter 25 MMSE-Punkten mit nicht signifikanten Zusammenhang.

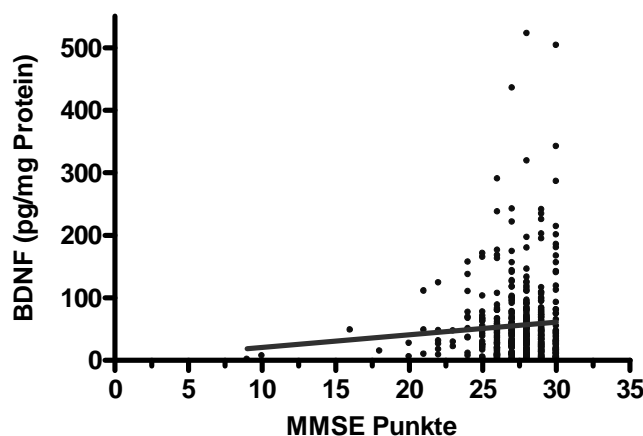


Abb. 3.2.1: BDNF-Mittelwerte im Plasma im Rahmen der Folgeuntersuchung im direkten Zusammenhang mit der MMSE-Punktezahl als Graphik mit Regression. Spearman-Rho = ,012; p= ,801 (nicht signifikant).

3.2.2 BDNF und MMSE im Verlauf

Anschließend werden BDNF-Werte (pg/mg Protein) und MMSE-Punktezah (0-30) im Verlauf miteinander in Beziehung gesetzt.

Die MMSE-Punktzahl sank in der ersten Nachuntersuchung im Vergleich zur Basisuntersuchung im Mittel um 0,433 Punkte (*Abb. 3.2.2*), also um 1,55% des Mittelwertes der MMSE-Punkte der Basisuntersuchung, BDNF stieg dagegen um 13,23 pg/mg Protein im Mittel an (*Abb. 3.2.3*), also um 31,63% des BDNF-Mittelwertes der Basisuntersuchung. Am stärksten stieg das BDNF bei den Probanden mit gesunkenen MMSE-Werten an (*Abb. 3.2.4*). Jedoch ist im Vergleich der Gruppen kein signifikanter Anstieg berechnet ($p = 0,362$; $p = 0,442$; $p=0,805$; *Tab. 3.2.2 bis 3.2.4*).

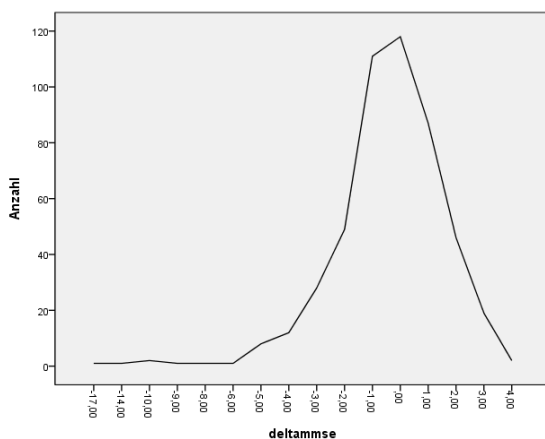


Abb. 3.2.2:

Verteilung der Punktezahänderung der MMSE zwischen den beiden Untersuchungen. Es werden die Punktzahlen der Basis- von der Folgeuntersuchung abgezogen. Somit bedeuten die positiven Werte eine Zunahme der Punktzahl, der Nullwert eine gleichgebliebene Punktzahl und die negativen Werte ein Absinken der Punktzahl in der ersten Nachuntersuchung.

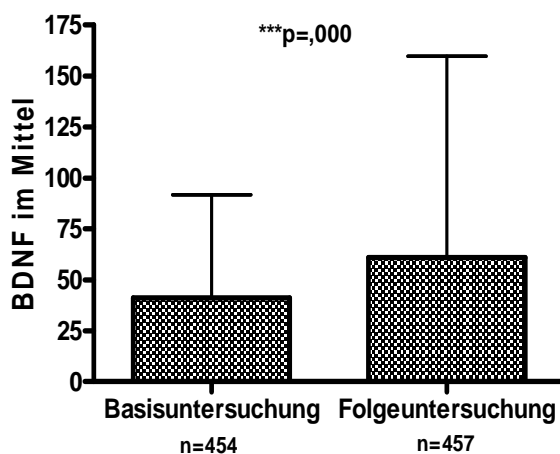


Abb. 3.2.3:

BDNF (in pg/mg Protein) steigt zwischen der Basis- und der Folgeuntersuchung im Mittel an. Die Balken zeigen den Mittelwert und die Whisker die Standardabweichung an.

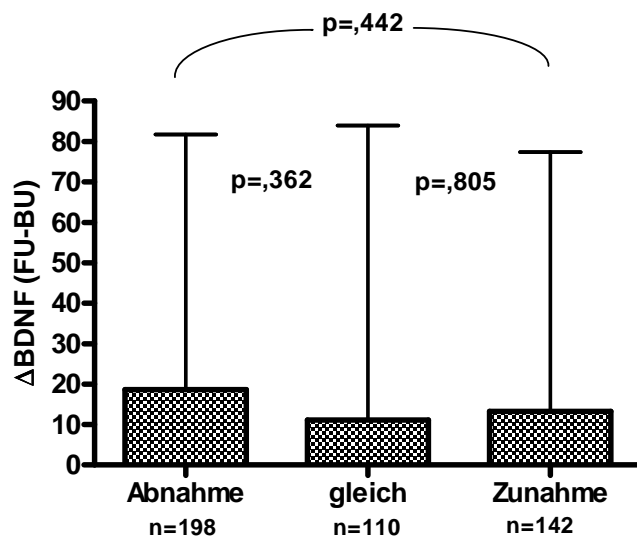


Abb. 3.2.4:

ΔBDNF im Mittel in Bezug auf ΔMMSE. Die Einteilung erfolgt nach Abnahme, Gleichbleiben und Zunahme der MMSE-Punktzahl im Vergleich zur Basisuntersuchung. Die Whisker zeigen die Standardabweichung. Der stärkste Anstieg von ΔBDNF ist in der ersten Gruppe zu finden.

3.3 BDNF in Zusammenhang mit anderen Faktoren

Im Rahmen der VITA-Studie wurden verschiedene Gesundheitsfaktoren bestimmt, darunter auch das Gewicht, der Blutdruck, der Nikotinmissbrauch und auch psychologische Tests zur Erfassung depressiver Störungen. Eine Auswahl dieser Bestimmungen mit dem entsprechenden BDNF-Mittelwert inklusive Standardabweichung in der ersten und der zweiten Untersuchungsphase ist in *Tab. 3.3.1* dargestellt.

Es stellt sich die Frage, ob sich der BDNF-Mittelwert innerhalb der einzelnen Gruppen und ihren Einteilungen signifikant unterscheidet. Außerdem wäre von Interesse, ob mittels Einteilung dieser allgemeineren Gesundheitsfaktoren in die bereits mehrfach eingesetzte Demenzklassifikation über NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN (*Tab. 2.1.1*) eine Risikokonstellation für die Demenzerkrankung nachzuweisen wäre. Im Folgenden werden die einzelnen Faktoren unter diesen Gesichtspunkten betrachtet. Die Faktoren Langzeit-Blutzuckerwert, Cholesterinwert und Blutdruck werden aufgrund der fehlenden Bestimmung in der Folgeuntersuchung nicht mitbestimmt.

		BDNF in pg/mg Protein			BDNF in pg/mg Protein	
	N	Basis-untersuchung	p	N	Folge-untersuchung	P
Geschlecht männlich	245	34,52 ± 41,43	,004	186	53,58 ± 67,31	,184
weiblich	353	46,81 ± 56,15		271	66,10 ± 115,51	
BMI normal	436	41,94 ± 50,57	,824	326	66,68 ± 112,82	,086
hoch	157	40,88 ± 52,75		123	48,57 ± 47,68	
Bluthochdruck ja	457	41,90 ± 53,38	,911	n.d.	n.d.	
nein	141	41,36 ± 42,34		n.d.	n.d.	
HbA1c erhöht ja	105	35,82 ± 42,29	,186	n.d.	n.d.	
nein	492	43,08 ± 52,62		n.d.	n.d.	
Cholesterin total <120	2	26,60 ± 24,75	,877	n.d.	n.d.	
120-200	157	31,09 ± 40,73		n.d.	n.d.	
>200	439	45,67 ± 53,76	,002	n.d.	n.d.	
Raucher ja	258	40,24 ± 54,42	,522	43	93,60 ± 147,93	,023
nein	340	42,94 ± 48,22		413	57,68 ± 92,01	
DSM-IV Depression gesund	499	41,44 ± 51,07	,719	329	58,22 ± 94,47	,322
krank	99	43,46 ± 50,64		126	68,51 ± 110,30	

Tab. 3.3.1: BDNF-Mittelwerte mit Standardabweichung und Zusammenhangssignifikanzwert für eine Auswahl an anderen Faktoren im Rahmen der ersten und der zweiten Untersuchung. Der Bluthochdruck, das HbA1c und der Cholesterinwert wurden in der Folgeuntersuchung nicht mehr mitbestimmt. BMI hoch ab > 29 kg/m²; Bluthochdruck ab > 165/95 mmHg; HbA1c erhöht > 6,5%; Cholesterin erhöht ab > 200 mg/dl.

3.3.1 Geschlecht

Der BDNF-Mittelwert zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich in der Basisuntersuchung signifikant, in der Folgeuntersuchung nicht signifikant (*Tab. 3.3.1*; $p = 0,004$ bzw. $p = 0,184$) voneinander. Nach Einteilung der weiblichen und männlichen Probanden in die einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation (*Tab. 3.3.2*) zeigt sich in der Basisuntersuchung ein erhöhtes Risiko für Frauen, an Demenz zu erkranken, und in der Folgeuntersuchung ein erhöhtes Risiko für Männer (*Tab. 3.3.3*).

	gesund BU	gesund FU	AD BU	AD FU	VD BU	VD FU	MD BU	MD FU
männlich / weiblich	234/319 (42,3%)	150/238 (38,7%)	2/16 (11,1%)	36/51 (41,4%)	8/8 (50%)	1/1 (50%)	4/14 (22,2%)	2/9 (18,2%)

Tab. 3.3.2: Die Anzahl der männlichen und weiblichen Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN. BU=Basis-, FU=Folgeuntersuchung, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, MD=Gemischte Demenz.

	Wert BU	95%-Konfidenzintervall		Wert FU	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere		Untere	Obere
männlich/weiblich	1,991	1,055	3,759	,986	,628	1,547
Gesamt	605			488		

Tab. 3.3.3: Das Risiko für Frauen an Demenz zu erkranken ist bei der Basisuntersuchung etwa zweimal so hoch wie bei Männern ($OR = 1,991$, $p = 0,034$), in der Folgeuntersuchung (FU) ($OR = 0,986$, $p = 0,950$) gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

3.3.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) gilt weltweit als Richtwert zur Bestimmung von Normalgewicht und Übergewicht. Er errechnet sich aus dem Körpergewicht dividiert durch die Körpergröße zum Quadrat. Für ältere Menschen über 65 Jahre sollte der optimale BMI-Wert zwischen 24 und 29 kg/m² liegen.

Der BDNF-Mittelwert unterscheidet sich bei den Normalgewichtigen nicht signifikant von den Übergewichtigen (*Tab. 3.3.1*; $p = 0,824$ bzw. $p = 0,086$). Nach Einteilung der normalgewichtigen und der übergewichtigen Probanden in die einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation ergibt das Übergewicht mit einer Odds-Ratio von 0,963 und 0,480 in beiden Untersuchungen keine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Demenzerkrankung (*Tab. 3.3.5*).

	gesund BU	gesund FU	AD BU	AD FU	VD BU	VD FU	MD BU	MD FU
BMI in kg/m ² Übergewicht/ Normalgewicht	147/403 (26,7%)	116/266 (30,4%)	4/13 (23,5%)	13/70 (15,7%)	4/12 (25%)	1/1 (50%)	5/12 (29,4%)	3/8 (27,3%)

Tab. 3.3.4: Der Body-Mass-Index im Mittel bei den Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenz-Klassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN. BU=Basis-, FU=Folgeuntersuchung, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, MD=Gemischte Demenz.

	Wert BU	95%-Konfidenzintervall		Wert FU	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere		Untere	Obere
BMI normal / zu hoch	,963	,498	1,863	,480	,275	,855
Gesamt	600			482		

Tab. 3.3.5: Ein erhöhter Body-Mass-Index geht in der Basisuntersuchung (BU) mit einer Odds-Ratio von 0,963 ($p = 0,911$) mit keiner erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher, während in der Folgeuntersuchung (FU) die Odds-Ratio von 0,480 ($p = 0,012$) dem Übergewicht einen eher protektiven Effekt zuschreibt.

3.3.3 Nikotinkonsum

Der Nikotinmissbrauch erhöht bekanntermaßen das Risiko von vielen schwerwiegenden Erkrankungen, eingeschlossen Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen.

	gesund BU	gesund FU	AD BU	AD FU	VD BU	VD FU	MD BU	MD FU
Raucher / Nichtraucher	243/310 (43,9%)	172/216 (44,3%)	4/14 (22,2%)	32/55 (36,8%)	7/9 (43,8%)	1/1 (50%)	7/11 (38,9%)	4/7 (36,4%)

Tab. 3.3.6 : Die Anzahl der Raucher und Nichtraucher unter den Probanden in den einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN. BU=Basis-, FU=Folgeuntersuchung, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, MD=Gemischte Demenz.

Der BDNF-Mittelwert unterscheidet sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern in der Basisuntersuchung bei einem p-Wert von 0,522 nicht signifikant, aber in der Folgeuntersuchung mit einem p-Wert von 0,023 signifikant voneinander (*Tab. 3.3.1*). Dabei ist der BDNF-Wert bei den Rauchern im Mittel höher als bei den Nichtrauchern.

	Wert BU	95%-Konfidenzintervall		Wert FU	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere		Untere	Obere
Raucher / Nichtraucher	,675	,372	1,225	,738	,469	1,160
Gesamt	605			488		

Tab. 3.3.7: Rauchen geht sowohl in der Basis- (BU) wie auch der Folgeuntersuchung (FU) mit einer Odds-Ratio von 0,675 ($p = 0,196$) und 0,738 ($p = 0,187$) nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher.

Nach Einteilung von Rauchern und Nichtrauchern in die Gruppen der Demenzklassifikation (*Tab. 3.3.6*) ergibt Rauchen in beiden Untersuchungen mit einer Odds-Ratio von 0,675 beziehungsweise 0,738 keine Risikoerhöhung zur Entwicklung einer Demenzerkrankung (*Tab. 3.3.7*).

3.3.4 Depression

In dieser Arbeit wurde die Erfassung einer depressiven Störung mittels des DSM-IV-Protokolle (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) für depressive Erkrankungen durchgeführt. Hierbei wurde das Testergebnis „gesund“ und „möglich krank“ zu „gesund“ und „wahrscheinlich krank“ und „sicher krank“ zu „krank“ zusammengefasst.

	gesund BU	gesund FU	AD BU	AD FU	VD BU	VD FU	MD BU	MD FU
DSM-IV Depression ja/nein	85/468 (15,4%)	102/388 (26,3%)	6/12 (33,3%)	32/55 (36,8%)	4/12 (25,0%)	1/1 (50%)	5/13 (27,8%)	4/7 (36,4%)

Tab. 3.3.8: Die Anzahl der an einer depressiven Störung erkrankten Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN. BU=Basis-, FU=Folgeunter-suchung, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, MD=Gemischte Demenz.

	Wert BU	95%-Konfidenzintervall		Wert FU	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere		Untere	Obere
Gesund/ Depression	2,232	1,174	4,245	1,647	1,035	2,621
Gesamt	605			488		

Tab. 3.3.9: Eine depressive Erkrankung geht sowohl in der Basis- wie auch der Folgeuntersuchung mit einer Odds-Ratio von 2,232 ($p = 0,014$) und 1,647 ($p = 0,035$) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher.

Der BDNF-Mittelwert unterscheidet sich nicht signifikant zwischen an Depression erkrankten und gesunden Probanden (Tab. 3.3.1, $p = 0,719$ bzw. $p = 0,322$). Im Rahmen der Einteilung in die Demenzklassifikation (Tab. 3.3.8) entsprechen die errechneten Odds-Ratios von 2,232 und 1,647 einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Demenz-erkrankung bei Vorhandensein einer depressiven Störung (Tab. 3.3.9).

4 DISKUSSION

4.1 BDNF von gesunden und an Demenz erkrankten Probanden

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich bei der degenerativen AD eine Veränderung des BDNF-Spiegels im Blutplasma ähnlich der histologischen Ergebnisse in verschiedenen Gehirnregionen zeigen würde.

Zusammenfassend kam es zu keinen signifikanten Ergebnissen in diesem Bereich. Die Plasmawerte des BDNF scheinen weder mit den Ergebnissen des MMSE-Testes noch mit den Einteilungen in verschiedene Demenzformen nach NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN oder DSM IV zu korrelieren.

Eine Reihe von Studien ergaben eine Verminderung der Menge an BDNF-Protein (Ferrer et al., 1999; Hock et al., 2000; Michalski and Fahnenstock, 2003; Peng et al., 2005) oder mRNA (Connor et al., 1997; Holsinger et al., 2000; Phillips et al., 1991) in bestimmten Hirnregionen von demenzkranken Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen.

Neuere Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen den Serumwerten des BDNF Blut und Demenzerkrankungen. Während zunächst noch von einem Anstieg des peripheren BDNF-Serumwertes in den frühen Stadien der AD im Sinne einer Gegenregulation ausgegangen wurde und in Patienten mit AD kein signifikanter Unterschied in BDNF-Serumwerten gezeigt werden konnte (Laske et al., 2005), häuften sich später Studienergebnisse, die ähnlich der Resultate an Hirngewebe eine Verminderung von BDNF-Serumwerten bei an AD erkrankten Patienten feststellten (Gunstad et al., 2008; Leyhe et al., 2007; Yasutake et al., 2006; Laske et al., 2006).

Mehrere Studien demonstrieren auch eine Korrelation zwischen erreichten MMSE-Punkten und dem Serumwert des BDNF der Probanden. Eine größere MMSE-Punktzahl ging einher mit höheren BDNF Serumwerten (Laske et al., 2005; Gunstad et al., 2008). Im Gegensatz dazu beschrieben Laske und seine Kollegen keinen Zusammenhang zwischen der MMSE-Punktzahl und der BDNF-Plasmawerte (Laske et al., 2006), ähnlich der Ergebnisse dieser Studie.

Blutplasma wird durch Zentrifugieren von Blutproben gewonnen, die zuvor mit einem Gerinnungshemmer vermischt wurden. So sind zwar keine zellulären Bestandteile, wohl aber noch Gerinnungsfaktoren in den Plasmaproben vorhanden. Im Gegensatz dazu erhält man Blutserum aus geronnenem zentrifugiertem Blut ohne Gerinnungsfaktoren.

BDNF ist im Blutserum 50- bis 100fach höher messbar als im Blutplasma (Leyhe et al., 2007, Radka et al., 1996), was sich durch die Freisetzung von BDNF von aktivierten Thrombozyten erklären lässt (Fujimura et al., 2002). Es scheint, dass das im Blut gemessene BDNF hauptsächlich aus aktivierten Thrombozyten und Immunzellen stammt (Radka et al., 1996; Kerschensteiner et al., 1999); ob dadurch eine Ergebnisverfälschung resultiert oder man der Ursache der Zusammenhänge mit zum Beispiel Demenzerkrankungen dadurch näher kommt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Eine interessante Studie fand eine signifikant verminderte Serumkonzentration von BDNF in Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Individuen, die jedoch nach 15 Monaten Behandlung mit Donepezil so stark anstieg, dass sie sich den Werten der Gesunden angepasst hatte (Leyhe et al., 2007). Die MMSE-Punktzahl fiel jedoch weiterhin signifikant ab, allerdings ohne dass ein Vergleich mit nicht behandelten Patienten erfolgte, um gegebenenfalls eine Abschwächung des kognitiven Einbruchs unter Therapie zu dokumentieren. Allerdings wurde dadurch der direkte Zusammenhang zwischen MMSE-Punktzahl und BDNF-Serumwerten in Frage gestellt.

Der Gedanke der protektiven Funktion des hochregulierten BDNF bei der AD, zum Beispiel im Rahmen einer pharmakologischen Intervention, basiert auf Kenntnissen der neuroprotektiven Effekte von BDNF. Die Akkumulation von β -Amyloid (A β) und die abnorme Hyperphosphorylierung des τ -Proteins sind wichtige pathologische Prozesse im Rahmen der AD und führen zur Apoptose der Neuronen. Es konnte nachgewiesen werden, dass BDNF die Expression von Somatostatin unterstützt (Marmigere et al., 2001), welches eine wichtige Rolle im enzymatischen Abbau von A β spielt (Saito et al., 2005). Außerdem kann BDNF über Kinasehemmung (Foulstone et al., 1999) die Hyperphosphorylierung des τ -Proteins mindern (Brion et al., 2001).

Die Hochregulierung des BDNF im Serum durch medikamentöse Therapie der AD impliziert allerdings, dass die Ergebnisse einschlägiger Studien dadurch verfälscht sein könnten, da die AD-Patienten bereits unter Therapie getestet wurden. Schwierig wird es sein, Patienten mit fortgeschrittener AD und ohne Therapie zu finden, somit wäre die Frage, ob nur die neu erkannten Demenzerkrankten eine sinnvolle oder valide Basis für Studien in Bezug auf die BDNF-Menge im Serum sind.

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Plasma-BDNF im Mittel zwischen der Basis- und der zweiten Untersuchung sowohl bei den demenzerkrankten als auch den gesunden Probanden. Dies könnte eine Tendenz zur Hochregulation des BDNF generell im Alter dokumentieren, sei es präventiv und protektiv bei gesunden Menschen, deren kognitive Leistungen ebenfalls im Alter abschwächen können, oder gegenregulativ bei bereits erkrankten Patienten, passend zur Theorie oben genannter Studie (Laske et al., 2005).

4.2 BDNF und andere Faktoren

Mit steigendem Alter steigt auch die Prävalenz einer Demenzerkrankung. In den westlichen Ländern steigt die Prävalenz von AD von 1-3% im Alter von 60-64 Jahren zu 35% im Alter von >85 Jahren (reviewed by Chen et al., 2009). In dieser Studie wurden die Probanden gleichaltrig ausgewählt, weshalb dieser Faktor nicht weiter untersucht wurde.

Untersucht wurden Unterschiede in der Verteilung von demenzkrank und gesund zwischen den Geschlechtern. Die Ergebnisse waren nicht einschlägig; während Plasma-BDNF im Mittel bei den Frauen etwas höher liegt, so ist der Unterschied nur in der Basisuntersuchung signifikant; und während in der Basisuntersuchung ein höheres Risiko für Frauen zur Entwicklung einer Demenzerkrankung errechnet wurde, schien in der Folgeuntersuchung kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu bestehen. In der Literatur zeigen die meisten Daten ein größeres Risiko für Frauen zur Entwicklung einer AD (Azad et al., 2007; Candore et al., 2006; Colucci et al., 2006), womit die signifikante Risikoerhöhung für Frauen der Basisuntersuchung vielleicht nicht daran liegt, dass das BDNF signifikant ist, sondern eine Konsequenz des generell erhöhten Risikos für Frauen,

an Alzheimer Demenz zu erkranken, ist. In Amerika scheint eine Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern zu bestehen (Musicco, 2009). Nur wenige Studien berichten von einer Risikoerhöhung beim männliche Geschlecht (Preuss et al, 2010) oder von keinem signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern (Gunstad et al., 2008).

Die Ursachen für ein größeres Risiko für Frauen, an AD zu erkranken, werden an mehreren Fronten gesucht. Frauen, die über 75 Jahre alt sind, haben eine höhere Rate an Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes als Männer im gleichen Alter (Azad et al., 2007). Diese Systemerkrankungen repräsentieren vaskuläre Risikofaktoren, welche für ihren Zusammenhang mit AD bekannt sind (reviewed by Chen et al., 2009). Frauen werden außerdem älter als Männer, was die Entwicklung eine AD wahrscheinlicher macht (Candore et al., 2006).

Natürlich wird diese Risikoverteilung auch in Bezug auf die weiblichen Hormone gesetzt. Unterschiedliche Studien erbrachten diesbezüglich jedoch recht kontroverste Ergebnisse. In der Postmenopause kommt es zu einer deutlich verminderten Produktion von Östrogen und Progesteron. Östrogen beeinflusst oxidativen Stress, Inflammationsvorgänge, Zerebralgefäße (Candore et al., 2006) und auch BDNF (Gibbs, 1998; Sohrabji and Lewis, 2006). Die Schlussfolgerung, mit einer Hormonersatztherapie den Hormonmangel auszugleichen und das erhöhte Risiko zur Entwicklung einer AD somit bei Frauen auszugleichen, war in einem Teil der Studien richtig (Musicco, 2009), in anderen wiederum nicht (Candore et al., 2006; Musicco, 2009). Einerseits wurde ein erhöhtes Risiko zur Demenzentwicklung bei Multiparität dokumentiert, welches eher einen erhöhten Blutspiegel an weiblichen Hormonen zumindest zu einer früheren Zeit im Leben als Risikofaktor für AD darstellt (Colucci et al., 2006). Andererseits zeigte sich auch ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer AD bei Frauen mit früher beidseitiger Ovariectomie, was in seiner Aussage dem widersprechen würde (Musicco, 2009). Insgesamt scheint sich eine Großzahl der Studien einig zu sein, dass Frauen ein höheres Risiko für AD haben als Männer, passend auch zum ersten beschriebenen Fall einer AD, Frau Auguste Deter.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den BDNF-Plasmawerten und Übergewicht festgestellt werden. In der Folgeuntersuchung konnte jedoch ein protektiver Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Vorhandensein einer Demenz dargestellt

werden. Adipositas (BMI über 30), vor allem in den mittleren Jahren, scheint allerdings in einigen Studien einen negativen Effekt auf die kognitive Funktion im späteren Leben zu haben (Azad et al., 2007; Fitzpatrick et al., 2009; reviewed by Lee et al., 2010). Im Gegensatz dazu soll im späteren Lebensalter Adipositas das Risiko der Entwicklung einer Demenzerkrankung reduzieren und Untergewicht (BMI unter 20) erhöhen. Übergewicht konnte in keinen Zusammenhang mit Demenz gebracht werden (Fitzpatrick et al., 2009). Diese Ergebnisse stimmen also mit den in der hier vorliegenden Studie überein; aufgrund der geringen Fallzahl konnten keine Aussagen über eventuelle Risikoerhöhungen bei Untergewicht gemacht werden.

Andere Studien wiederum sehen doch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Übergewicht / Adipositas und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Demenzentwicklung, so wie auch für Untergewicht (Beydoun et al., 2008). Ob das Übergewicht deswegen in den mittleren Jahren eine große Rolle spielt, weil es wiederum vaskuläre Faktoren beeinflusst oder über einen eigenständigen Mechanismus Demenzerkrankungen in späteren Jahren begünstigt, muss noch weiter untersucht werden.

Fest zu stehen scheint, dass auch andere Faktoren einer „ungesunden“ Lebensführung mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Demenzen einhergehen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine signifikante Erhöhung des Plasma-BDNF-Wertes bei Rauchern gezeigt werden, was vielleicht Zeichen der Reaktion des BDNF auf den oxidativen Stress und inflammatorische Prozesse, ausgelöst durch den Nikotinkonsum, sein könnte (Winkelmann et al., 2010; Mattson et al., 1995). Ein erhöhtes Risiko für Raucher zur Entwicklung einer Demenz wurde jedoch nicht nachgewiesen.

In vielen anderen Studien jedoch scheint Rauchen ein Risikofaktor für kognitiven Abbau zu sein, während körperliche Aktivität, moderater Alkoholkonsum und gesunde Ernährung protektive Effekte zeigen (reviewed by Lee et al., 2010; Cataldo et al., 2010). Diese Auflistung einer „gesunden“ Lebensweise erinnert sehr stark an Auflistungen bezogen auf das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall (Mukherjee et al., 2009; Fagard et al. 2009) und scheint wie auch das Übergewicht seinen Einfluss auf die Entwicklung einer Demenzerkrankung vielleicht vor allem über den vaskulären Weg auszuüben.

Eine Assoziation zwischen Depression und signifikanten kognitiven Defiziten und eine Komorbidität von Depression und Demenz sind inzwischen allgemein akzeptiert. Sowohl Depression als auch Demenz treten alleine oder gemeinsam bei älteren Menschen über 65 Jahre auf (reviewed by Preuss et al., 2009). Depressive Symptome kann man in 20-30% der Patienten mit AD nachweisen (reviewed by Tsuno et al., 2009) und treten am häufigsten innerhalb eines Jahres vor und nach Beginn einer Demenz auf; in dieser Zeit ist die Assoziation zwischen den Erkrankungen vermutlich am stärksten. Wieder andere Studien fundierten die Theorie, dass eine Depression im Rahmen der AD ein unabhängiges Krankheitsbild im Gegensatz zur Depression in früheren Lebensabschnitten darstellt (reviewed by Preuss et al., 2009).

Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen BDNF Serumwerten und Depression nachweisen konnten (Shimizu et al., 2003). In der hier vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasma-BDNF-Wertes und dem Vorhandensein einer Depression dargestellt werden, doch das Vorliegen einer depressiven Störung erhöhte signifikant die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Demzenerkrankung und konnte somit die Aussagen der überwiegenden Studien diesbezüglich bestätigen (vergleiche auch Grünblatt et al., 2009).

Eine Reihe von Studien will biologische Gemeinsamkeiten zwischen beiden Krankheitsbildern gefunden haben, die in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden konnten (reviewed by Preuss et al., 2009). In der Literatur findet man viele Hypothesen, die diesen Zusammenhang zu erklären versuchen. Apolipoprotein E und die Assoziation mit dem Verlust von hippocampalem Volumen als Gemeinsamkeit zwischen AD und Depression wurden beispielsweise diskutiert, jedoch mit unterschiedlichem Ergebnis (Tsai, 2003). Am wenigsten unterstützt sind Überlegungen wie die Therapie von Depression als Risikofaktor für Demenz und gemeinsame Risikofaktoren für Depression und Demenz, wenn es auch Hinweise auf eine entfernte Risikoerhöhung für Demenz bei lebenslanger depressiver Vorgeschichte gibt (reviewed by Jorm, 2000; Preuss et al., 2009). Interessanter und kontrovers diskutiert sind die Hypothesen über Depression als Vorläufer der Demenz, Depression als Reaktion auf realisierten kognitiven Abbau, Depression als frühes Zeichen

einer Neurodegeneration und Depression als ursächlicher Faktor für Demenz (Tsuno et al., 2009; Preuss et al., 2009; Jorm et al., 2000).

In diesem Zusammenhang kann man überlegen, ob eine Veränderung des BDNF im Rahmen der AD viel früher stattfindet, und zwar noch in der Phase, in der auch die Depression beispielsweise als Vorläufer entsteht, weshalb es bei Diagnose der AD bereits für weitere Veränderungen der BDNF-Konzentration zu spät sein könnte.

Die Unklarheit darüber, ob eine Reduktion von BDNF eine Ursache oder eine Reaktion sowohl der AD als auch der Depression ist, lässt außerdem darüber spekulieren, inwiefern die unterschiedlichen und zum Teil kontroversen Ergebnisse mehrerer Studien über das BDNF in unterschiedlichen Phasen der AD sowie der Zusammenhang von Depression und AD dadurch verkompliziert und verschleiert werden.

4.3 BDNF als prädiktiver Faktor

Eine Fragestellung dieser Studie bezog sich auf die Prädiktivität des BDNF-Wertes im peripheren Plasma der Probanden. Hier konnte sich leider kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung des BDNF im Mittel bei den Probanden, die zunächst gesund waren und in der Folgeuntersuchung kognitive Auffälligkeiten zeigten und den Probanden, die gesund geblieben waren. Somit scheint sich BDNF im Plasma nicht für eine prädiktive Äußerung in Bezug auf die kognitive Entwicklung des Probanden im Verlauf zu eignen. Dennoch muss man erwähnen, dass selbst wenn sich ein signifikanter Zusammenhang gezeigt hätte, dieser sich noch lange nicht als Grundlage zu prophylaktischen Messungen des BDNF beim Individuum eignen würde, da es bisher noch keine Spannbreite eines Normalwertes an BDNF im Plasma gibt. Somit könnten nur prädiktive Äußerungen im Rahmen einer größeren Gruppe im Vergleich geäußert werden. In der Tat hat noch keine Studie bisher Referenzwerte des BDNF im peripheren Blut angeben können, und während man sich auf den direkten Vergleich zwischen gesunden und an AD erkrankten Probanden konzentrierte, wurde die Prädiktivität von BDNF noch außen vor gelassen.

4.4 Folgerungen und Ausblick

Die aktuelle Zusammenschau der Studien scheint eine reaktive Erhöhung des BDNF im peripheren Blutserum von Patienten mit beginnender AD und eine Erniedrigung des BDNF bei Fortschreiten der Erkrankung zu implizieren, gegensteuerbar beispielsweise durch pharmakologische Behandlung (Leyhe et al., 2008). Parallel dazu wurden bei Patienten mit vaskulärer Demenz normale Serumwerte des BDNF nachgewiesen (Yasutake et al., 2006). Die hier vorliegende Studie hat Weichen gelegt zu weiteren Studien, die die longitudinale Beziehung zwischen BDNF und neuropsychologischen Funktion älterer Menschen untersuchen sollten. Dabei wäre eine größere Fallzahl an Probanden und vielleicht eine randomisiertere Einteilung in krank und gesund notwendig. Außerdem scheint insgesamt eine Untersuchung des BDNF im Serum erfolgreicher zu sein als die Untersuchung des BDNF im Plasma. Die gewonnenen Proben und die Probanden müssten auf andere Differentialdiagnosen getestet werden, um die Spezifität für eine AD zu gewährleisten. Faktoren wie zirkadiane Schwankungen und andere Ressourcen, die den BDNF-Wert beeinflussen, müssten so weit wie möglich miteinbezogen oder ausgeschlossen werden.

Die Möglichkeit der Biomarkerfunktion des BDNF im peripheren Blut scheint gegeben zu sein. Noch beziehen sich alle Studien auf BDNF-Werte in Bezug auf Vor- oder Vergleichsmessungen. Ziel dieser weiteren Studien könnte letztendlich ein Referenzwert des BDNF im Blutserum sein, welcher laborchemisch einen „gesunden“ status quo in Bezug auf die kognitive Funktion definieren könnte.

Parallel dazu braucht es auch weitere Untersuchungen in Bezug auf therapeutische Anwendungen des BDNF, sei es endo- oder exogen, wobei endogen aktuell vielversprechender erscheint. Mit jeder Studie, die eine neue Einsicht in die Zusammenhänge zwischen BDNF und der AD gewährt, gewinnt man zusätzliche Einsichten in die Pathologie der AD und somit neue Möglichkeiten, diese schwerwiegende Erkrankung zu verstehen und zu bekämpfen.

5 ABSTRACT

HINTERGRUND: Der brain-derived neurotrophic factor (BDNF) reguliert die synaptische Plastizität und spielt somit eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung und -erhaltung. Deswegen gibt es eingehende Untersuchungen dieses neurotrophischen Faktors in Bezug auf Demenzerkrankungen, vor allem der Alzheimer Demenz. In dieser Studie wurde nach einem Zusammenhang zwischen BDNF Blutplasmawerten und der Alzheimer Demenz in einer longitudinalen Kohortenstudie, der Vienna-Transdanube-Aging(VITA)-Studie gesucht. **METHODEN:** Die VITA-Studie ist eine kommunale Kohortenstudie aller 75jährigen Einwohner einer geographischen Region Wiens. Es wurden die BDNF Plasmawerte der Basisuntersuchung und der ersten Folgeuntersuchung 30 Monate später als mögliche Biomarker für die Alzheimer Demenz untersucht. Assoziationen zwischen BDNF Plasmawerten und anderen epidemiologischen Eckdaten wurden ebenfalls analysiert. **ERGEBNISSE:** Wir konnten keine Assoziation zwischen BDNF Plasmawerten und der Entwicklung oder einer bereits bestehenden Alzheimer Demenz finden. Geschlecht, Body-Maß-Index und Depression stellten sich als Komorbiditäts-Faktoren von Demenzerkrankungen dar. **SCHLUSSFOLGERUNG:** BDNF Plasmawerte sind diesen Ergebnissen nach kein so viel versprechender molekularer Marker für Alzheimer Demenz wie erhofft. BDNF wird jedoch weiterhin in vielen interessanten Studienprotokollen untersucht, da es sowohl im Blutserum als auch im Hirngewebe nachgewiesen werden kann und somit viele diagnostische und therapeutische Ansätze inspiriert.

ABSTRACT

BACKGROUND: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates the plasticity of synapses and plays an important role in developing and sustaining memory. Therefore it is intensely researched with regard to dementia, especially Alzheimer's disease. In this study, we searched for a relationship between BDNF plasma levels and Alzheimer's disease in a longitudinal cohort, the Vienna-Transdanube-Aging (VITA)-study. **METHODS:** The VITA is a prospective community-based cohort study of all 75 years old inhabitants of a geographical region of Vienna. We have investigated the BDNF plasma levels of the baseline and the first follow-up 30 months later as a possible biomarker for Alzheimer's disease. Associations between BDNF plasma levels and other epidemiologic data were also analyzed. **RESULTS:** We found no association between BDNF plasma levels and the development or existence of Alzheimer's disease. Gender, body-mass-index and depression were shown to be co-morbid to dementia. **CONCLUSION:** According to these results, BDNF plasma levels are not as promising as a molecular marker for Alzheimer's disease as hoped for. BDNF, though, is still subject to many interesting study protocols, as it can be detected also in blood serum and brain tissue and therefore invites many diagnostic and therapeutic scenarios.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Allen, S. J. and Dawbarn, D. (2006) Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors, a review. *Clinical Science* **110**, 175–191
- Adessi C., Frossard M.-J., Boissard C., Fraga S., Bieler S., Ruckle T., Vilbois F., Robinson S. M., Mutter M., Banks W. A. and Soto C. (2003) Pharmacological Profiles of Peptide Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease **278** (16), 13905–13911
- Aguado-Llera D., Arilla-Ferreiro E., Chowen J. A., Argente J., Puebla-Jimenez L., Frago L. M., Barrios V. (2007) 17Beta-estradiol protects depletion of rat temporal cortex somatostatinergic system by beta-amyloid. *Neurobiol. Aging*. **28**, 1396–1409
- Allen S. J., Wilcock G. K., Dawbarn D. (1999) Profound and selective loss of catalytic TrkB immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **264**, 648-651
- Alonso A. D , Zaidi T , Grundke-Iqbal I , Iqbal K. (1994) Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. **91**, 5562–6
- Altar C. A., Cai N., Bliven T., Juhasz M., Conner J. M., Acheson A. L., Lindsay R. M., Wiegand S. J. (1997) Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* **389**, 856-860
- Altar C. A., DiStefano P. S. (1998) Neurotrophin tracking by anterograde transport. *Trends Neurosci.* **21**, 433-37
- Altar, C. A. (1999) Neurotrophins and depression. *Trends. Pharmacol. Sci.* **20**, 59-61
- Alzheimerinfo.de: www.alzheimerinfo.de
- Angeletti R. H., Bradshaw R. A. (1971) Nerve growth factor from mouse submaxillary gland: amino acid sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**, 2417-2420

- Arancibia S., Silhol M., Moulière F., Meffre J., Höllinger I., Maurice T., Tapia-Arancibia L. (2008) Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats. *Neurobiology of Disease* **31**, 316–326
- Arriagada P. V., Growdon J. H., Hedley-Whyte E. T., Hyman B.T. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* **42**, 631–9
- Arvanitis D. N., Ducatenzeiler A., Ou J. N., Grodstein E., Andrews S. D., Tendulkar S. R., Ribeiro-da-Silva A., Szyf M., Cuello A. C. (2007) High intracellular concentrations of amyloid-beta block nuclear translocation of phosphorylated CREB. *J. Neurochem.* **103** (1), 216–228
- Azad N. A., Al Bugami M., Loy-English I. (2007) Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med.* **4** (2), 120-9
- Baki L., Shioi J., Wen P., Shao Z., Schwarzman A., Gama-Sosa M., Neve R., Robakis N. K. (2004) PS1 activates PI3K thus inhibiting GSK-3 activity and tau overphosphorylation: effects of FAD mutations. *EMBO J.* **23**, 2586–96
- Ballarin M., Ernfors P., Lindefors N., Persson H. (1991) Hippocampal damage and kainic acid injection induce a rapid increase in mRNA for BDNF and NGF in rat brain. *Exp. Neurol.* **114**, 35-43
- Banks W. A. (2008) Developing drugs that can cross the blood-brain barrier: applications to Alzheimer's disease. Review. *BMC Neuroscience* **9** (3), S2
- Barde Y.-A., Edgar D., Thoenen H. (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* **1**, 549-553
- Barghorn S., Nimmrich V., Striebinger A., Krantz C., Keller P., Janson B., Bahr M., Schmidt M., Bitner R. S., Harlan J., Barlow E., Ebert U., Hillen H. (2005) Globular amyloid beta-peptide oligomer – a homogenous and stable neuropathological protein in Alzheimer's disease. *J Neurochem* **95**, 834–847

- Bergeron C., Pollanen M. S., Weyer L., Lang A. E. (1997) Cortical degeneration in progressive supranuclear palsy. A comparison with cortical-basal ganglionic degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* **56**, 726–734
- Beydoun M. A., Beydoun H. A., Wang Y. (2008) Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* **9** (3), 204-18
- Bibel M., Hoppe E., Barde Y.-A. (1999) Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors Trk and p75NTR. *EMBO J.* **18**, 616-622
- Blake A. D., Badway A. C., Strowski M. Z. (2004) Delineating somatostatin's neuronal actions. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **3**, 153–160
- Blanquet P. R., Lamour Y. (1997) Brain-derived neurotrophic factor increases Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase 2 activity in hippocampus. *J. Biol. Chem.* **272**, 24133-24136
- Bothwell M. A., Shooter E. M. (1977) Dissociation equilibrium constant of beta nerve growth factor. *J. Biol. Chem.* **252**, 8532-8536
- Bothwell M. (1995) Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* **18**, 223-253
- Bremner J. D., Randall P., Vermetten E., Staib L., Bronen R. A., Mazure C. et al (1997) Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report. *Biol Psychiatry* **41**, 23–32
- Brion J. P., Anderton B. H., Authalet M., Dayanandan R., Leroy K., Lovestone S., Octave J. N., Pradier L., Touchet N., Tremp G. (2001) Neurofibrillary tangles and tau phosphorylation. *Biochem Soc Symp.* **67**, 81-8
- Brunnhuber S., Frauenknecht S., Lieb K.: *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 5. Auflage; Urban & Fischer Verlag 2004

- Bueker E. D. (1948) Implantation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. *Anat. Rec.* **102**, 368-390
- Busciglio J., Lorenzo A., Yeh J., Yankner B. A. (1995) Beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron* **14**, 879–888
- Candore G., Balistreri C. R., Grimaldi M. P., Vasto S., Listì F., Chiappelli M., Licastro F., Lio D., Caruso C. (2006) Age-related inflammatory diseases: role of genetics and gender in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Ann N. Y. Acad Sci.* **1089**, 472-86
- Castrén E., Zafra F., Thoenen H., Lindholm D. (1992) Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 9444-9448
- Castrén E., Pitkänen M., Sirviö J., Parsadanian A., Lindholm D., Thoenen H., Riekkinen P. J. (1993) The induction of LTP increases BDNF and NGF but decreases NT-3 in dentate gyrus. *NeuroReport* **4**, 895-898
- Castrén E., Thoenen H., Lindholm D. (1995) Brain-derived neurotrophic factor mRNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience* **64**, 71-80
- Cataldo J. K., Prochaska J. J., Glantz S. A. (2010) Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis.* **19** (2), 465-80
- Chao M. V. (1994) The p75 neurotrophin receptor. *J. Neurobiol.* **25**, 1373-1385
- Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G. M., Wang J. F., Young L. T. (2001) Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* **50**, 260–265

- Chen R., Hu Z., Wei L., Qin X., Copeland J. R. (2008) Is the relationship between syndromes of depression and dementia temporal? The MRC-ALPHA and Hefei-China studies. *Psychol. Med.* 2009 39 (3), 425-30
- Chen J. H., Lin K. P., Chen Y. C. (2009) Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc.* **108** (10), 754-64
- Colucci M., Cammarata S., Assini A., Croce R., Clerici F., Novello C., Mazzella L., Dagnino N., Mariani C., Tanganelli P. (2006) The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* **13** (12), 1374-7
- Connor B., Young D., Yan Q., Faull R. L., Synek B., Dragunow M. (1997) Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain res Mol Brain Res.* **49** (1-2), 71-81
- Davies A. M., Bandtlow C., Heumann R., Korsching S., Rohrer H., Thoenen H. (1987) Timing and site of nerve growth factor synthesis in developing skin in relation to innervation and expression of the receptor. *Nature* **326**, 353-358
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.: www.deutsche-alzheimer.de
- Dickson D. W., Crystal H. A., Mattiace L. A., Masur D. M., Blau A. D., Davies P., Yen S. H., Aronson M. K. (1992) Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging.* **13**, 179-89
- DiStefano P. S., Friedman B., Radziejewski C., Alexander C., Boland P., Schickm C. M., Lindsay R. M., Wiegand S. J. (1992) The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron* **8**, 983-993
- Drake C. T., Milner T. A., Patterson S. L. (1999) Ultrastructural localization of full-length TrkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. *J. Neurosci.* **19**, 8009-8026
- Dreyfus C. F., Dai X., Lercher L. D., Racey B. R., Friedman W. J., Black I. B. (1999) Expression of neurotrophins in the adult spinal cord in vivo. *J. Neurosci. Res.* **56**, 1-7

- DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR, Fourth Edition. Corporate Author: American Psychiatric Association, published 1994
- Dumas M., Schwab M. E. and Thoenen H. (1979) Retrograde Axonal Transport of Specific Macromolecules as a Tool for Characterizing Nerve Terminal Membranes. *Journal of Neurobiology* **10**, No. 2, 179-197
- Durany N., Michel T., Kurt J., Cruz-Sanchez F. F., Cervos-Navarro J., Riederer P. (2000) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. *Int. J. Dev. Neurosci.* **18**, 807–813
- Elliott E., Ginzburg I. (2005) The role of neurotrophins and insulin on tau pathology in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2006 **17** (6), 635-42
- ElShamy, W. M. and Ernfors, P. (1997) Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin-3, and Neurotrophin-4 Complement and Cooperate with Each Other Sequentially during Visceral Neuron Development. *Journal of Neuroscience*, **17** (22):8667–8675
- Ernfors P., Wetmore C., Olson L. and Persson H. (1990) Identification of Cells in Rat Brain and Peripheral Tissues Expressing mRNA for Members of the Nerve Growth Factor Family. *Neuron* **5**, 511-526
- Ernfors P., Bengzon J., Kokaia Z., Persson H., Lindvall O. (1991) Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron* **7**, 165-176
- Ernst O., Zor T. (2010) Linearization of the bradford protein assay. *J Vis Exp.* (38) 1918
- Fagard R. H., Nilsson P. M. (2009) Smoking and diabetes--the double health hazard! *Prim Care Diabetes* **3** (4), 205-9
- Ferrer I., Marin C., Rey M. J., Ribalta T., Goutan E., Blanco R., Tolosa E., Mart E. (1999) BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. Implications in therapeutic strategies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **58**, 729-739
- Fischer P., Zehetmayer S., Jungwirth S., Weissgram S., Krampla W., Hinterberger M., Torma S., Rainer M., Huber K., Hoenigschnabl S., Gelpi E., Bauer K., Leitha T., Bauer

- P., Tragl K. H. (2008) Risk factors for Alzheimer dementia in a community-based birth cohort at the age of 75 years. *Dement Geriatr Cogn Disord.* **25** (6), 501-7
- Fitzpatrick A. L., Kuller L. H., Lopez O. L., Diehr P., O'Meara E. S., Longstreth W. T. Jr, Luchsinger J.A. (2009) Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* **66** (3), 336-42
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* **12** (3), 189-98
- Forero D. A., Benítez B., Arboleda G., Yunis J. J., Pardo R., Arboleda H. (2006) Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT and UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res.* **55** (3), 334-41
- Foulstone E. J., Tavaré J. M., Gunn-Moore F. J. (1999) Sustained phosphorylation and activation of protein kinase B correlates with brain-derived neurotrophic factor and insulin stimulated survival of cerebellar granule cells. *Neurosci Lett.* **264** (1-3), 125-8
- Frade J. M., Barde Y.-A. (1999) Genetic evidence for cell death mediated by nerve growth factor and the neurotrophin receptor p75 in the developing mouse retina and spinal cord. *Development* **126**, 683-690
- French S. J., Humby T., Horner C. H., Sofroniew M. V., Rattray M. (1999) Hippocampal neurotrophin and Trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Mol. Brain Res.* **67**, 124-136
- Fujimura H., Altar C. A., Chen R., Nakamura T., Nakahashi T., Kambayashi J., Sun B., Tandon N. N. (2002) Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* **87** (4), 728-34
- Garzon D., Yu G., Fahnstock M. (2002) A new brain-derived neurotrophic factor transcript and decrease in brain-derived neurotrophic factor transcripts 1, 2 and 3 in Alzheimer's disease parietal cortex. *J Neurochem* **82**, 1058–1064

- Garzon D. J., Fahnestock M. (2007) Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *J. Neurosci.* **27**, 2628-2635
- Giacobini E. and Michel J. P. (1998) Treatment of Alzheimer's disease. New developments. *Ann Med Interne (Paris)* **149** (4), 231-7
- Giannakopoulos P., Hof P. R., Giannakopoulos A. S., Herrmann F. R., Michel J. P., Bouras C. (1995) Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of very old patients. *Arch Neurol.* **52** (12), 1150-9
- Gibbs R. B. (1998) Levels of trkA and BDNF mRNA, but not NGF mRNA, fluctuate across the estrous cycle and increase in response to acute hormone replacement. *Brain Res.* **810** (1-2), 294
- Glenner G. G., Wong C. W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* **120** (3), 885-90
- Gong C. X., Lidsky T., Wegiel J., Zuck L., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. (2000) Phosphorylation of microtubule-associated protein tau is regulated by protein phosphatase 2A in mammalian brain. Implications for neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* **275**, 5535-44
- Grossberg G. T., Edwards K. R. and Zhao Q. (2006) Rationale for Combination Therapy With Galantamine and Memantine in Alzheimer's Disease. *J. Clin. Pharmacol.* **46**, 17-26
- Growdon J. H. (1992) Treatment for Alzheimer's disease? *N Engl J Med.* **327** (18), 1306-8
- Grünblatt E., Zehetmayer S., Bartl J., Löffler C., Wichart I., Rainer M. K., Jungwirth S., Bauer P., Danielczyk W., Tragl K. H., Riederer P., Fischer P. (2008) Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study. *J Psychiatr Res.* 2009 **43** (3), 298-308

- Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Quinlan M., Tung Y. C., Zaidi M. S., Wisniewski H. M. (1986) Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem.* **261** (13), 6084-9
- Gunstad J., Benitez A., Smith J., Glickman E., Spitznagel M. B., Alexander T., Juvancic-Heltzel J. and Murray L. (2008) Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated With Cognitive Function in Healthy Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **21**; 166-170
- Hallböök F., Ibdiez C. F. and Persson H. (1990) Evolutionary Studies of the Nerve Growth Factor Family Reveal a Novel Member Abundantly Expressed in *Xenopus* Ovary. *Neuron.* 1991 **6**, 845-858
- Hallböök F., Lundin L.-G., Kullander K. (1998) *Lampetra fluviatilis* neurotrophin homolog, descendant of a neurotrophin ancestor, discloses the early molecular evolution of neurotrophins in the vertebrate subphylum. *J. Neurosci.* **18**, 8700-8711
- Hamburger V. and Levi-Montalcini R. (1949) Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J. Exp. Zool.* **11** 1:457-501
- Hamburger V. (1993) The History of the Discovery of the Nerve Growth Factor. *Journal of Neurobiology* **24**, No. 7, 893-897
- Hasselmo M. E., Stern C. E. (2006) Mechanisms underlying working memory for novel information. *Trends Cogn Sci* **10**, 487–493
- Hellweg R. and Jockers-Scherubl M. (1994) Neurotrophic factors in memory disorders. *Life Sci* **55**, 2165–2169
- Heneka M. T. and O'Banion M. K. (2007) Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* **184**, 69–91
- Hibbert A. P., Morris S. J., Seidah N. G., Murphy R. A. (2003) Neurotrophin-4, alone or heterodimerized with brain-derived neurotrophic factor, is sorted to the constitutive secretory pathway. *J Biol Chem.* **278** (48), 48129-36

- Hiruma H., Katakura T., Takahashi S., Ichikawa T., Kawakami T. (2003) Glutamate and amyloid beta-protein rapidly inhibit fast axonal transport in cultured rat hippocampal neurons by different mechanisms. *J Neurosci* **23**, 8967–8977
- Hock C., Heese K., Muller-Spahn F., Hulette C., Rosenberg C., Otten U. (1998) Decreased TrkA neurotrophin receptor expression in the parietal cortex of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* **241**, 151-154
- Hock C., Nitsch R. M. (2000) Die Alzheimer-Demenz. *Praxis* **89**: 529-540
- Hofer M., Pagliusi S. R., Hohn A., Leibrock J., Barde Y.-A. (1990) Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* **9**, 2459-2464
- Hohn A., Leibrock J., Bailey K., Barde Y.-A. (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* **344**, 339-341
- Holsinger R.M. D., Schnarr J., Henry P., Castelo V. T., Fahnestock M. (2000) Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Molecular Brain Research* **76**, 347-354
- Hughes P. E., Alexi T., Walton M., Williams C. E., Dragunow M., Clark R. G., Gluckman P. D. (1999) Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog. Neurobiol.* **57**, 421-450
- Ibáñez C. F. (1998) Emerging themes in structural biology neurotrophic factors. *Trends Neurosci* **21**, 438-444
- Ip N. Y., Ibáñez C. F., Nye S. H., et al. (1992) Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution and receptor specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 3060-3064

- Iqbal K., Grundke-Iqbal I. (2005) Metabolic/signal transduction hypothesis of Alzheimer's disease and other tauopathies. *Acta Neuropathol.* **109**, 25–31
- Iqbal K., Grundke-Iqbal I. (2007) Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. Review. *J Cell Mol Med.* **12** (1) 2008, 38-55
- Johnson E. M., Gorin P. D., Brandeis L. D., Pearson J. (1980) Dorsal root ganglion neurons are destroyed by exposure in utero to maternal antibody to nerve growth factor. *Science* **210**, 916-918
- Johnson G. V., Hartigan J. A. (1999) Tau protein in normal and Alzheimer's disease brain: an update. *J Alzheimers Dis.* **1**, 329–51
- Jorm A. F., Korten A. E., Henderson A. S. (1987) The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Review. *Acta Psychiatr Scand.* **76** (5), 465-79
- Kaplan D. R., Martin-Zanca D., Parada L. F. (1991) Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the Trk proto-oncogene product induced by NGF. *Nature* **350**, 158-160
- Kaplan D. R., Stephens R. M. (1994) Neurotrophin signal transduction by the Trk receptor. *J. Neurobiol.* **25**, 1404-1417
- Kaplan D. R. and Miller F. D. (2000) Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* **10**, 381–391
- Kar S., Slowikowski S. P., Westaway D., Mount H. T. (2004) Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* **29**, 427–441
- Kenny P., File S., Rattray M. (2000) Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* **85**
- Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V. V., Misgeld T., Klinkert W. E., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R. L., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H.,

- Wekerle H., Hohlfeld R. (1999) Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* **189** (5), 865-70
- Kokubo H., Kaye R., Glabe C. G., Yamaguchi H. (2005) Soluble A β oligomers ultrastructurally localize to cell processes and might be related to synaptic dysfunction in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* **1031**, 222–228
- Kopke E., Tung Y. C., Shaikh S., Alonso A. C., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. (1993) Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J Biol Chem.* **268**, 24374–84
- Kurz A. and Van Baelen B. (2004) Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord.* **18** (2), 217-26
- Laske C., Stransky E., Leyhe T., Eschweiler G. W., Wittorf A., Richartz E., Bartels M., Buchkremer G., Schott K. (2005) Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* (2006) **113**: 1217–1224
- Laske C., Stransky E., Leyhe T., Eschweiler G. W., Schott K., Langer H., Gawaz M. (2006) Decreased brain-derived neurotrophic factor (BDNF)- and β -thromboglobulin (β -TG)-blood levels in Alzheimer's disease. *Thromb Haemost* **96**: 102–3
- Lee V. M., Balin B. J., Otvos L. Jr., Trojanowski J. Q. (1991) A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* **251**, 675–8
- Lee Y., Back J. H., Kim J., Kim S. H., Na D. L., Cheong H. K., Hong C. H., Kim Y.G. (2010) Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr.* **22** (2), 174-87
- Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A., Hofer M., Hengerer B., Masiakowski P., Thoenen H., Barde Y.-A. (1989) Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* **341**, 149-152

- Levi-Montalcini R. and Hamburger V. (1951) Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J. Exp. Zool.*, **116**: 321-362
- Levi-Montalcini R. and Hamburger V. (1953) A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. *J. Exptl. Socl.* **123**, 233-288
- Levi-Montalcini R. and Booker B. (1960) Destruction of the sympathetic ganglia in mammals by an antiserum to a nerve-growth protein. *Zoölogy* **46**, 384-391
- Levi-Montalcini R. (1987) The nerve growth factor 35 years later. *Science* **237**, 1154-1162
- Leyhe T., Stransky E., Eschweiler G. W., Buchkremer G., Laske C. (2007) Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **258**:124–128
- Leyhe T., Stransky E., Eschweiler G. W., Buchkremer G., Laske C. (2008) Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **258**, 124–128
- Li B., Chohan M. O., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. (2007) Disruption of microtubule network by Alzheimer abnormally hyperphosphorylated tau. *Acta Neuropathol.* **113**, 501–11
- Lichtenberg P. A., Ross T., Millis S. R. and Manning C. A. (1995) The Relationship between Depression and Cognition in Older Adults: A Cross-validation Study. *Psychological Sciences and Social Sciences* **50B** (1), 25-32
- Lindholm D. (1994) Role of neurotrophins in preventing glutamate induced neuronal cell death. *J. Neurol.* **242** (1 Suppl. 1), 16-18
- Lindwall G., Cole R. D. (1984) Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J Biol Chem.* **259**, 5301–5
- Lue L. F., Kuo Y. M., Roher A. E., Brachova L., Shen Y., Sue L., Beach T., Kurth J. H., Rydel R. E., Rogers J. (1999) Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* **155**, 853–862

- Lüesse H.-G., Roskoden T., Linke R., Otten U., Heese K., Schwegler H. (1998) Modulation of mRNA expression of the neurotrophins of the nerve growth factor family and their receptors in the septum and hippocampus after transient postnatal thyroxine treatment. *Exp. Brain Res.* **119**, 1-8
- Mahley R. W., Weisgraber K. H., Huang Y. (2006) Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 5644–5651
- Maier S., West J. (2001) Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* **25**, 168–174
- Malberg J. E., Eisch A. J., Nestler E. J., Duman R. S. (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* **20**, 9104–9110
- Marmigère F., Choby C., Rage F., Richard S., Tapia-Arancibia L. (2001) Rapid stimulatory effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on somatostatin release and intracellular calcium rise in primary hypothalamic cell cultures. *Neuroendocrinology* **74** (1), 43-54
- Masters C. L., Simms G., Weinman N. A., Multhaup G., McDonald B. L., Beyreuther K. (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **82** (12), 4245-9
- Mattson M. P., Lovell M. A., Furukawa K., Markesbery W. R. (1995) Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular calcium concentration, and neurotoxicity, and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* **65**, 1740-1751
- Mattson M. P., Maudsley S., Martin B. (2004) BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* **27**, 589–594
- McEwen B. S. (2000) Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* **22**, 108–124

- McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E. M. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34** (7), 939-44
- Merlio J.-P., Ernfors P., Jaber M., Persson H. (1992) Molecular cloning of rat TrkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the Trk family in the rat central nervous system. *Neuroscience* **51**, 513-532
- Masana Y., Wanaka A., Kato H., Asai T., Tohyama M. (1993) Localization of trkB mRNA in postnatal brain development. *J Neurosci Res* **35**, 468-479
- Michalski B. and Fahrenstock M. (2003) Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. Research report. *Molecular Brain Research* **111**, 148-154
- Miller D. L., Papayannopoulos I. A., Styles J., Bobin S. A., Lin Y. Y., Biemann K., Iqbal K. (1993) Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Arch Biochem Biophys.* **301** (1), 41-52
- Mowla S. J., Pareek S., Farhadi H. F., Petrecca K., Fawcett J. P., Seidah N. G., Morris S. J., Sossin W. S., Murphy R. A. (1999) Differential sorting of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* **19**, 2069-2080
- Mufson E. J., Kroin J. S., Sendera T. J., Sobreviela T. (1999) Distribution and retrograde transport of trophic factors in the central nervous system: functional implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Prog. Neurobiol.* **57**, 451-484
- Mukherjee D., Cho L. (2009) Peripheral arterial disease: considerations in risks, diagnosis, and treatment. *J Natl Med Assoc.* **101** (10), 999-1008
- Murer M. G., Boisière F., Yan Q., Hunot S., Villares J., Agid Y., Hirsch E., Raisman-Vozari R. (1999a) Brain-derived neurotrophic factor protein in the human brain: an immunocytochemical study with an special reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience* **88**, 1015-1032

- Murer M. G., Raisman-Vozari R., Yan Q., Ruberg M., Agid Y., Michel P. P. (1999b) Survival factors promote BDNF protein expression in mesencephalic dopaminergic neurons in culture. *NeuroReport* **10**, 801-805
- Murer, M. G., Yan, Q., Raisman-Vozari, R. (2001) Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* **63**, 71±124
- Musicco M. (2009) Gender differences in the occurrence of Alzheimer's disease. *Funct Neurol.* **24** (2), 89-92
- Neves-Pereira M., Mundo E., Muglia P., King N., Macciardi F., Kennedy J. L. (2002) The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* **71**, 651–655
- Nikolics K. (1999) Role of neurotrophic factors in cerebral ischemia. In: Hefti, F. (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology, Neurotrophic Factors*, vol. 134. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Olivieri G., Otten U., Meier F., Baysang G., Dimitriades-Schmutz B., Muller-Spahn F., Savaskan E. (2003) Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SHSY5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin. *Neuroscience* **120**, 659–665
- Oppenheim R. W. (1991) Cell death during development of the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* **14**: 433-501
- Peng S., Wu J., Mufson E. J., Fahnstock M. (2005) Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, **93**, 1412–1421
- Phillips H. S., Hains J. M., Armanini M., Laramée G. R., Johnson S. A., Winslow J. W. (1991) BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* **7**, 695-702

- Pohjasvaara T., Mäntylä R., Ylikoski R., Kaste M. and Erkinjuntti T. (2000) Comparison of Different Clinical Criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the Diagnosis of Vascular Dementia. *Stroke* **31**, 2952-2957
- Polvikoski T., Sulkava R., Haltia M., Kainulainen K., Vuorio A., Verkkoniemi A., Niinisto L., Halonen P., Kontula K. (1995) Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med* **333**, 1242–1247
- Pozzo-Miller L. D., Gottschalk W., Zhang L., McDermott K., Du J., Gopalakrishnan R., Oho C., Sheng Z.-H., Lu B. (1999) Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J. Neurosci.* **19**, 4972-4983
- Pretlow, T. G. Luberoft, D. E. (1973) A new method for separating lymphocytes and granulocytes from human peripheral blood using programmed gradient sedimentation in an isokinetic gradient. *Immunology* **24**, 85
- Preuss U. W., Siafarikas N., Petrucci M., Wong W. M. (2009) Depressive disorders in dementia and mild cognitive impairments: is comorbidity a cause or a risk factor? *Fortschr Neurol Psychiatr.* **77** (7), 399-406
- Preuss U. W., Watzke S., Choi J. H. (2010) Diagnostic Correlates of Alzheimer Dementia in a U.S. Nationwide Inpatient Sample. *Am J Geriatr Psychiatry* **18** (9), 821-9
- Radka S. F., Holst P. A., Fritsche M., Altar C. A. (1996) Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* **709** (1), 122-301
- Ramos B., Baglietto-Vargas D., del Rio J. C., Moreno-Gonzalez I., Santa-Maria C., Jimenez S., Caballero C., Lopez-Tellez J. F., Khan Z. U., Ruano D., Gutierrez A., Vitorica J. (2006) Early neuropathology of somatostatin/NPY GABAergic cells in the hippocampus of a PS1xAPP transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* **27**, 1658–1672
- Rogers J., Strohmeyer R., Kovelowski C. J., Li R. (2002) Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. *Glia* **40**, 260–269

- Rohkamm R.: Taschenatlas Neurologie. 2., neu bearbeitete Ausgabe; Thieme Verlag 2002
- Román G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T., Cummings J. L., Masdeu J. C., Garcia J. H., Amaducci L., Orgogozo J. M., Brun A., Hofman A., et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. **43** (2), 250-60
- Rossner S., Ueberham U., Schliebs R., Perez-Polo J. R., Bigl V. (1998) p75 and TrkA receptor signaling independently regulate amyloid precursor protein mRNA expression, isoform composition, and protein secretion in PC12 cells. *J Neurochem* **71**, 757–766
- Ruiz-Leon Y. and Pascual A. (2004) Regulation of beta-amyloid precursor protein expression by brain-derived neurotrophic factor involves activation of both the Ras and phosphatidylinositol 3-kinase signalling pathways. *J Neurochem* **88**, 1010–1018
- Russo-Neustadt A., Ha T., Ramirez R., Kesslak J. P. (2001) Physical activity-antidepressant treatment combination: Impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* **120**, 87–95
- Rutherford L. C., Nelson S. B., Turrigiano G. G. (1998) BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron* **21**, 521-530
- Saito T., Iwata N., Tsubuki S., Takaki Y., Takano J., Huang S. M., Suemoto T., Higuchi M., Saido T. C. (2005) Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide Aβ42 through modulation of proteolytic degradation. *Nat. Med.* **11**, 434–439
- Salehi A., Delcroix J. D., Belichenko P. V. et al. (2006) Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron*. **51** (1), 29-42
- Savaskan E., Muller-Spahn F., Olivieri G. et al. (2000) Alterations in trk A, trk B and trk C receptor immunoreactivities in parietal cortex and cerebellum in Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* **44**, 172–180
- Schaaf M. J. M., de Jong J., de Kloet R., Vreugdenhil E. (1998) Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res.* **813**, 112-120

- Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K. et al. (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* **400** (6740), 173-7
- Schindowski K., Belarbi K. and Bueé L. (2007) Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. Review. *Genes, Brain and Behavior* (2008) **7** (1), 43–56
- Schlessinger J., Ullrich A. (1992) Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* **9**, 383-391
- Segal R., Greenberg M. (1996) Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Ann. Rev. Neurosci.* **19**, 463-489
- Seidah N. G., Benjannet S., Parrek S., Chrétien M., Murphy R. A. (1996a) Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT-3 and BDNF by the mammalian pro-protein convertases. *FEBS Lett.* **379**, 247-250
- Seidah N. G., Benjannet S., Pareek S., Savaria D., Hamelin J., Goulet B., Laliberte J., Lazure C., Chretien M., Murphy R. A. (1996b) Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases. *Biochem. J.* **314**, 951-960
- Seidah N. G., Day R., Marcinkiewicz M., Chrétien M. (1998) Precursor convertases: an evolutionary ancient, cell-specific, combinatorial mechanism yielding diverse bioactive peptides and proteins. *Annu. NY Acad. Sci.* **839**, 9-24
- Selkoe D. J. (1994) Cell biology of the amyloid β -protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* **10**, 373-403
- Selkoe D. J. (2001) Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* **81**, 741–766
- Sergeant N., Delacourte A., Buee L. (2005) Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* **1739**, 179–197

- Sheline Y. I., Sanghavi M., Mintun M. A., Gado M. H. (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* **19**, 5034–5043
- Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N. et al. (2003) Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry* **54**, 70–75
- Shirayama Y., Chen A. C., Nakagawa S., Russell D. S., Duman R. S. (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* **22**, 3251–3261
- Sigurdsson E. M., Scholtzova H., Mehta P. D., Frangione B. and Wisniewski T. (2001) Immunization with a Nontoxic/Nonfibrillar Amyloid - Homologous Peptide Reduces Alzheimer's Disease - Associated Pathology in Transgenic Mice. *American Journal of Pathology* **159** (2), 439-447
- Sklar P., Gabriel S. B., McInnis M. G., Bennett P., Lim Y. M., Tsan G. et al (2002) Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry* **7**, 579–593
- Snyder E. M., Nong Y., Almeida C. G., Paul S., Moran T., Choi E. Y., Nairn A. C., Salter M. W., Lombroso P. J., Gouras G. K., Greengard P. (2005) Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat. Neurosci.* **8**, 1051–1058
- Sohrabji F., Lewis D. K. (2006) Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* **27**(4): 404-14. Review.
- Stepanichev M. Y., Zdobnova I. M., Zarubenko I. I., Moiseeva Y. V., Lazareva N. A., Onufriev M. V., Gulyaeva N. V. (2004) Amyloid-beta(25–35)-induced memory impairments correlate with cell loss in rat hippocampus. *Physiol. Behav.* **80**, 647–655
- Stokin G. B., Lillo C., Falzone T. L., Brusch R. G., Rockenstein E., Mount S. L., Raman R., Davies P., Masliah E., Williams D. S., Goldstein L. S. (2005) Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* **307**, 1282–1288

- Strohmaier C., Carter B. D., Urfer R., Barde Y.-A., Dechant G. (1996) A splice variant of the neurotrophin receptor TrkB with increased specificity for brain-derived neurotrophic factor. *EMBO J.* **15**, 3332-3337
- Sutter A., Riopelle R. J., Harris-Warick R. M. and Shooter E. M. (1979) Nerve Growth Factor Receptors: Characterization of two distinct classes of binding sites on chick embryo sensory ganglia cells. *The Journal of Biological Chemistry* **254**, No. 13, 5972-5982
- Tapia-Arancibia L., Aliaga E., Silhol M., Arancibia S. (2008) New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. Review. *Brain Research Rev.* **59**, 201-220
- Tong L., Thornton P. L., Balazs R., Cotman C. W. (2001) Beta-amyloid-(1–42) impairs activity-dependent cAMP-response element-binding protein signaling in neurons at concentrations in which cell survival is not compromised. *J. Biol. Chem.* **276**, 17301–17306
- Tsai, S.-J. (2003) Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? *Medical Hypotheses* **61**, 110-113
- Tsuno N., Homma A. (2009) What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother.* **9** (11), 1667-76
- Vassar R., Bennett B. D., Babu-Khan S., Kahn S., Mendiaz E. A., Denis P., Teplow D. B., Ross S. et al. (1999) Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* **286** (5440), 735-41
- Verdile G., Fuller S., Atwood C. S., Laws S. M., Gandy S. E., Martins R. N. (2004) The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacol Res* **50**, 397–409
- Viant M., Millam J., Delany M., Fry D. (2000) Regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA levels in avian hypothalamic slice cultures. *Neurosci* **99**, 373–380

- Wang Y., Sheen V. L., Macklis J. D. (1998) Cortical interneurons upregulate neurotrophins in vivo in response to targeted apoptotic degeneration of neighboring pyramidal neurons. *Exp. Neurol.* **154**, 389-402
- Wang D. C., Chen S. S., Lee Y. C., Chen T. J. (2006a) Amyloid-[beta] at sublethal level impairs BDNF-induced arc expression in cortical neurons. *Neurosci. Lett.* **398**, 78–82
- Weingarten M. D., Lockwood A. H., Hwo S. Y., Kirschner M. W. (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* **72**, 1858–62
- West A., Chen W., Dalva M., Dolmetsch R., Kornhauser J., Shaywitz A., Takasu M., Tao X., Greenberg M. (2001) Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**
- Wetmore C., Ernfors P., Persson H., Olson L. (1990) Localization of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Exp. Neurol.* **109**, 141-152
- Wiesmann C., Ultsch M. H., Bass S. H. and de Vos A. M. (1999) Crystal structure of nerve growth factor in complex with the ligand-binding domain of the TrkA receptor. *Nature (London)* **401**, 184–188
- Wilkinson D. G., Francis P. T., Schwam E., Payne-Parrish J. (2004) Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging.* 21 (7), 453-78
- Willson, J. K. V., Luberoff, D. E., Pitts A., Pretlow T. G. (1975) A Method for the Separation of Lymphocytes and Plasma Cells from the Human Palatine Tonsil Using Sedimentation in an Isokinetic Gradient of Ficoll in Tissue Culture Medium. *Immunology* **28**, 161
- Winkelmann B. R , von Holt K., Unverdorben M. (2010) Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: Part IV: Genetic markers associated with smoking. *Biomark Med.* **4** (2), 321-33
- Wolfe M. S. and Kopan R. (2004) Intramembrane proteolysis: theme and variations. *Science* **305**, 1119–1123

- Wu A., Ying Z., Gomez-Pinilla F. (2004) The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.* **19** (7), 1699-707
- Xu H., Qing H., Lu W., Keegan D., Richardson J. S., Chlan-Fourney J. et al (2002) Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* **321**, 65–68
- Yasutake C., Kuroda K., Yanagawa T., Okamura T., Yoneda H. (2006) Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* **256** (7), 402-6
- Zetterstrom T. S., Pei Q., Madhav T. R., Coppel A. L., Lewis L., Graham-Smith D. G. (1999) Manipulations of brain 5-HT levels affect gene expression for BDNF in rat brain. *Neuropharmacology* **38**, 1063-1073

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A β	Amyloid Beta
AD	Alzheimer Demenz
ANOVA	analysis of variance
APP	Amyloid Precursor Protein
ApoE	Apolipoprotein E
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BACE	β -site des APP-spaltenden Enzyms
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Rinderserumalbumin
BU	Basisuntersuchung
°C	Grad Celcius
Ca ²⁺	Calcium
Cat. No.	Katalognummer
CD	Cluster of Differentiation
Cdk	cyclinabhängige Proteinkinase
dl	Deziliter
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen

Δ	Delta (Differenz)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERK	extrazelluläre signaregulierte Kinasen
et al.	und andere
FU	Folgeuntersuchung
g	Gramm
GSK	Glykogen Synthase Kinase
HbA1c	Hämoglobin-Sonderform, zur Messung der Langzeit- Blutzuckereinstellung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
inkl.	inklusive
kDa	kilo Dalton
kg	Kilogramm
m ²	Quadratmeter
MARK	mitogen aktivierte Proteinkinase
MD	gemischte Demenz
Mg ²⁺	Magnesium
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
μl	Mikroliter

mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule (Torr)
MMSE	Mini Mental State Examination
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
ng	Nanogramm
NGF	neurotrophischer Wachstumsfaktor
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association International pour Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NT	Neurotrophin
NTR-Rezeptor	Neurotrophinrezeptor
p	Pearson Korrelations-Koeffizient
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung (phosphate buffered saline)
PC	Proteinkonvertasen
PDGF	thrombozytenassoziierter Wachstumsfaktor
pg	Picogramm
pH	Maß für die saure oder alkalische Reaktion einer wässrigen Lösung
PHF	gepaarte helikale Filamente
PP	Phosphatase

PS	Presenilin
s.o.	siehe oben
Tab.	Tabelle
TNFR	Tumornekrosefaktorrezeptor
Trk A-C	Tyrosinkinaserzeptoren
VD	vaskuläre Demenz
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
Vit.	Vitamin
VITA-Studie	Vienna Transdanube Aging Studie
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

<i>Tab. 1.1.1a:</i> Differentialdiagnose kognitiver Störungen	1
<i>Tab. 1.1.1b:</i> NINCDS-ADRDA-Kriterien der AD	4
<i>Tab. 2.1.1:</i> Epidemiologische Daten zu den Testpersonen	85
<i>Tab. 2.3.1:</i> Ein Beispiel der Ermittlung einer Standardkurve des BDNF	28
<i>Tab. 2.3.2:</i> Ein Beispiel der Ermittlung einer Standardkurve des Proteins	30
<i>Tab. 3.1.1:</i> Die Mittelwerte des BDNF der Basisuntersuchung eingeteilt mittels der CDR-Klassifikation	34
<i>Tab. 3.1.2:</i> Die Mittelwerte des BDNF der ersten Nachuntersuchung eingeteilt mittels NINCDS-AIREN und NINDS-ADRDA.....	35
<i>Tab. 3.1.3:</i> BDNF steigt im Mittel in der ersten Nach- im Vergleich zur Basisuntersuchung sowohl bei den Gesunden als auch Kranken	36
<i>Tab. 3.1.4:</i> Darstellung der allgemeinen Verteilung der Anzahl der Demenzkranken insgesamt und der Gesunden im Verlauf	36
<i>Tab. 3.1.5:</i> Zusammenhänge der Menge des plasmatischen BDNF im Verlauf und der Entwicklung / Nicht-Entwicklung einer Demenzerkrankung	37
<i>Tab. 3.1.6:</i> Die Entwicklung des plasmatischen BDNF im Mittel der gesunden Probanden in der Basisuntersuchung, die in der Folgeuntersuchung gesund geblieben und die als dement klassifiziert wurden im Vergleich.	37
<i>Tab. 3.2.1:</i> BDNF-Mittelwerte im Plasma im Rahmen der Folgeuntersuchung im Vergleich über und unter 25 MMSE-Punkten mit nicht signifikanten Zusammenhang	38
<i>Tab. 3.3.1:</i> BDNF-Mittelwerte für eine Auswahl an anderen Faktoren im Rahmen der ersten und der zweiten Untersuchung	41
<i>Tab. 3.3.2:</i> Die Anzahl der männlichen und weiblichen Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN.....	42

<i>Tab. 3.3.3:</i> Das Risiko für Frauen an Demenz zu erkranken.....	42
<i>Tab. 3.3.4:</i> Der Body-Mass-Index im Mittel bei den Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenz-klassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN.....	43
<i>Tab. 3.3.5:</i> Ein erhöhter Body-Mass-Index geht in der Basisuntersuchung mit keiner erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher, während in der Folgeuntersuchung dem Übergewicht einen eher protektiven Effekt zuschreibt.....	43
<i>Tab. 3.3.6:</i> Die Anzahl der Raucher und Nichtraucher unter den Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN.....	44
<i>Tab. 3.3.7:</i> Rauchen geht nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher.....	44
<i>Tab. 3.3.8:</i> Die Anzahl der an einer Depressiven Störung erkrankten Probanden in der einzelnen Gruppen der Demenzklassifikation nach NINCDS-ADRDA und NINDS-AIREN.....	45
<i>Tab. 3.3.9:</i> Eine Depressive Erkrankung geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzerkrankung einher.....	45

Abbildungen

<i>Abb. 1.1.2:</i> Histopathologisches Bild der Senilen Plaques und neurofibrillären Bündel im cerebralen Cortex eines an Alzheimer Demenz erkrankten Patienten. Silberfärbung.....	8
<i>Abb. 1.2.2:</i> Die kristalline Struktur des NGF allein und gebunden am p75NTR-Rezeptor.....	16
<i>Abb. 1.2.3:</i> Schematische Darstellung der Struktur der katalytischen Formen von TrkA, TrkB und TrkC sowie von p75NTR.....	17
<i>Abb. 2.3.1:</i> Ein Beispiel einer Standardkurve der BDNF-Messung	29
<i>Abb. 2.3.2:</i> Ein Beispiel einer Standardkurve der BSA-Messung	31
<i>Abb. 3.2.1:</i> BDNF-Mittelwerte im Plasma im Rahmen der Folgeuntersuchung im direkten Zusammenhang mit der MMSE-Punktezah als Graphik mit Regression.....	38
<i>Abb. 3.2.2:</i> Verteilung der Punktezahänderung der MMSE zwischen den beiden Untersuchungen	39
<i>Abb. 3.2.3:</i> BDNF steigt zwischen der Basis- und der Folgeuntersuchung im Mittel an.....	39
<i>Abb. 3.2.4:</i> Δ BDNF im Mittel in Bezug auf Δ MMSE	40

	gesund BU	gesund FU	AD BU	AD FU	VD BU	VD FU	MD BU	MD FU	Total BU	Total FU
n (m/w)	553 (234/319)	388 (150/238)	18 (2/16)	87 (36/51)	16 (8/8)	2 (1/1)	18 (4/14)	11 (2/9)	605	488
Alter in Jahren	75,79 ± 0,46	78,34 ± 0,47	75,59 ± 0,38	78,27 ± 0,44	75,56 ± 0,33	78,32 ± 0,37	75,54 ± 0,34	78,36 ± 0,36	605	488
BMI in kg/m²	27,17	27,38	26,23	26,14	26,58	28,66	26,10	26,44	606	488
Raucher/ Nichtraucher	243/310 (43,9%)	172/216 (44,3%)	4/14 (22,2%)	32/55 (36,8%)	7/9 (43,8%)	1/1 (50%)	7/11 (38,9%)	4/7 (36,4%)	261/344 (43,1%)	209/279 (42,8%)
DSM-IV Depression ja/nein	85/468 (15,4%)	102/388 (26,3%)	6/12 (33,3%)	32/55 (36,8%)	4/12 (25,0%)	1/1 (50%)	5/13 (27,8%)	4/7 (36,4%)	100/505 (16,5%)	139/349 (28,5%)
MMSE in Punkten	28,1 ± 1,4	28,1 ± 1,4	24,3 ± 2,1	25,4 ± 3,7	25,6 ± 2,8	24 ± 0	24,2 ± 2,2	24,2 ± 3,9	27,8 ± 1,8	27,5 ± 2,4
MMSE gesund/krank	528/24	383/5	5/13	65/22	10/6	0/1	4/14	6/5	604	487
DEMFIS (m/w)	553 (234/319)	388 (150/238)	18 (2/16)	85 (35/50)	16 (8/8)	2 (1/1)	18 (4/14)	13 (3/10)	605	488
davon krank nach DSM-IV (AD)	3/552	0/388	4/18	16/87	2/16	0/2	6/18	6/11	604	488

Tab. 2.1.1: Epidemiologische Daten zu den Testpersonen. Ab einem Alter von über 65 Jahren gilt der optimale BMI (Body-Mass-Index) zwischen 24-29 kg/m². Die MMSE (Mini Mental State Examination)-Punkteskala reicht von 0-30 Punkte; ab einer Punktzahl von 25 abwärts geht man von einer krankheitswertigen Beeinträchtigung aus. DSM-IV= 4. Version des Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen, AD=Alzheimer Demenz, n=Anzahl, BU=Basisuntersuchung, FU=Folgeuntersuchung.

Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. Edna Grünblatt und Herrn Univ.-Prof. Dr. P. F. Riederer danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie für das zügige und konstruktive Korrekturlesen meiner Arbeit. Frau Priv.-Doz. Dr. Grünblatt danke ich außerdem für ihre Ratschläge und Geduld, und dafür, dass ich stets selbständig und doch gut betreut arbeiten durfte.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. J. Deckert, dass uns das Forschen im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik ermöglicht wurde.

Herrn Prof. Dr. Andreas Reif danke ich für die Zusage, das Zweitgutachten für diese Arbeit zu erstellen.

Bei Miryame Hofmann möchte ich mich ganz besonders für die gemeinsame Zeit im Labor bedanken. Danke für die Unterstützung im praktischen Teil der Laborarbeit und die freundschaftliche Aufnahme ins Team.

Bei allen anderen Leuten im Labor möchte ich mich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die allgemeine Hilfsbereitschaft bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Meike Vollmar bedanken für ihre durchgreifende Unterstützung in Sachen Statistik und Auswertung. Ihre Erklärungen und Berechnungen sowie das Korrekturlesen der Ergebnisteile waren mir unentbehrlich.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Schwester, Frau Dr. Christina Altides, für die Mitarbeit im Feinschliff und das Korrekturlesen der Arbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und allen meinen Freunden bedanken, die mich während meines Studiums und dem Erstellen dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Name Anastasia Elisabeth Altides
Geburtsort & -datum 16/03/1983, Würzburg (Bayern)
Staatsbürgerschaft Griechisch und Deutsch

Ausbildung

Seit März 2008 Assistenzärztin der Universitätsfrauenklinik in Würzburg
November 2007 Ärztliche Prüfung
August 2003 Physikum
Oktober 2001 Beginn des Medizin-Studiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Mai 2001 Abitur an der Deutschen Schule Thessaloniki (DST), Griechenland